

HÄMODYNAMISCHE CHARAKTERISIERUNG VON
ENDOMYOKARDBIOPSIE-UNTERSUCHTEN
KARDIOMYOPATHIE-PATIENTEN

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Janine Gemper

geboren am 28. Februar 1994 in Jena

Gutachter:

- 1. PD Dr. med. Michel Noutsias, FESC, FHFA, Halle**
- 2. Prof. Dr. med. Mathias Pletz, Jena**
- 3. Prof. Dr. med. Matthias Pauschinger, Nürnberg**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.09.2018

Tag des Abschlussexamens: 30.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	VI
1 Einleitung	1
1.1 Myokarditis und inflammatorische Kardiomyopathie	1
1.1.1 Pathogenese und Verlauf	1
1.1.2 Diagnostische Möglichkeiten	4
1.1.2.1 Invasive Diagnostik	4
1.1.2.2 Nicht-invasive Diagnostik	8
1.1.3 Symptomatik	10
1.1.4 Therapie	12
1.1.4.1 Allgemeines klinisches Management	12
1.1.4.2 Immunmodulatorische Therapiestrategien	13
1.2 Die Herzkatheteruntersuchung	16
1.2.1 Untersuchungsmethode	16
1.2.2 Messung und Bedeutung der verschiedenen Parameter des Herzkatheters	17
2 Ziele der Arbeit	21
3 Methodik	22
4 Ergebnisse	24
4.1 Ergebnisse der EMB	24
4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	25
4.3 Herzminutenvolumen	27
4.4 Herzindex	28
4.5 Herzfrequenz	30
4.6 Invasiv bestimmter arterieller systolischer Blutdruck	31
4.7 Invasiv bestimmter arterieller diastolischer Blutdruck	33
4.8 Invasiv bestimmter arterieller Mitteldruck	34
4.9 Systolischer Druck im linken Ventrikel	36
4.10 Diastolischer Druck im linken Ventrikel	37
4.11 Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel	39
4.12 Mittlerer Druck im rechten Vorhof	41
4.13 Systolischer Druck im rechten Ventrikel	42
4.14 Diastolischer Druck im rechten Ventrikel	44
4.15 Enddiastolischer Druck im rechten Ventrikel	45
4.16 Systolischer Druck in der Pulmonalarterie	47
4.17 Diastolischer Druck in der Pulmonalarterie	48
4.18 Mitteldruck in der Pulmonalarterie	50

4.19	Pulmonalkapillärer Verschlußdruck (PCWP).....	51
4.20	Transpulmonaler Gradient	53
4.21	Diastolischer Druckgradient	54
4.22	Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof.....	56
4.23	Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie.....	57
4.24	Sauerstoffsättigung in der Aorta	59
4.25	Peripherer Widerstand im großen Kreislauf	60
4.26	Peripherer Widerstand im Lungenkreislauf	62
5	Diskussion	64
5.1	Charakterisierung der DCM.....	64
5.2	Charakterisierung der DCMi.....	66
5.3	Charakterisierung der AMC.....	68
5.4	Charakterisierung der Amyloidose	70
5.5	Limitationen der Arbeit.....	72
6	Schlussfolgerungen	75
	Literaturverzeichnis	VIII
	Anhang	XIX

Abkürzungsverzeichnis

A

ACE	<i>Angiotensin-converting-enzyme</i> (engl.)
AFMC	<i>Acute fulminant myocarditis</i> (engl.), Akute fulminante Myokarditis
AMC	<i>Active myocarditis</i> (engl.), aktive Myokarditis

B

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
-----	-----------------------------

C

CAM	Zelladhäsionsmoleküle
CAR	Coxackie-Adenovirus-Rezeptor
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (engl.)
CI	<i>Cardiac index</i> (engl.), Herzindex
CK	Kreatinkinase
CK-MB	<i>Muscel-Brain type CK</i> (engl.), für das Herz spezifische Kreatinkinase
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CO	<i>Cardiac output</i> (engl.), Herzminutenvolumen
CRP	C-reaktives Protein

D

DCM	<i>Dilated cardiomyopathy</i> (engl), Dilatative Kardiomyopathie
DCMi	<i>Inflammatory cardiomyopathy</i> (engl.), Inflammatorische Kardiomyopathie
DPG	<i>Diastolic pressure gradient</i> (engl.), Diastolischer Druckgradient

E

EKG	Elektrokardiographie
EMB	Endomyokardbiopsie

G

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
-----	----------------------------------

H

Hf	Herzfrequenz
HTX	Herztransplantation

I

ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IFN- β	Interferon beta
IgG	Immunglobulin G
IHC	Immunhistologie
IL-10	Interleukin 10
IQR	<i>Interquartile Range</i> (engl.), Interquartilsabstand
IVIG	Intravenöse Gabe von Immunglobulinen

K

KI	Konfidenzintervall
----	--------------------

L

LGE	<i>Late gadolinum enhancement</i> (engl.)
LVsys	Linksventrikulärer systolischer Druck
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVdiast	Linksventrikulärer diastolischer Druck

M

MCpEF	<i>Myocarditis with preserved ejection fraction</i> (engl.), Myokarditis mit erhaltener Ejektionsfraktion
MCrEF	<i>Myocarditis with reduced ejection fraction</i> (engl.), Myokarditis mit reduzierter Ejektionsfraktion

N

n.d.	nicht definiert
NYHA	<i>New York Heart Association</i> (engl.)

P

PAdiast	Diastolischer Druck in der Pulmonalarterie
PAmean	Mittlerer Druck in der Pulmonalarterie
PAsys	Systolischer Druck in der Pulmonalarterie
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCWP	<i>Pulmonary capillary wedge pressure</i> (engl.), Pulmonalkapillärer Verschlußdruck
PVR	Peripherer Widerstand im Lungenkreislauf

R

RA	Mittlerer Druck im rechten Vorhof
RRdiast	Diastolischer arterieller Blutdruck
RRmean	Mittlerer arterieller Blutdruck
RRsys	Systolischer arterieller Blutdruck
RVdiast	Rechtsventrikulärer diastolischer Druck
RVEDP	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
RVsys	Rechtsventrikulärer systolischer Druck

S

SO ₂ Art	Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut
SO ₂ PA	Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie
SO ₂ RA	Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof
SVR	Peripherer Widerstand im großen Kreislauf

T

TPG	Transpulmonaler Gradient
-----	--------------------------

W

WHF	<i>World Heart Federation</i> (engl.)
WHO	<i>World Health Organisation</i> (engl.)

Zusammenfassung

Die Myokarditis ist eine schwerwiegende Erkrankung, welche häufig auch bei sehr jungen Patienten auftritt und mit fatalen Folgen, wie dem plötzlichen Herztod aufgrund von Rhythmusstörungen, vergesellschaftet sein kann. Mit Hilfe der 1987 von Aretz et al. definierten Dallas-Kriterien ist eine histopathologische Definition einer aktiven Myokarditis in die Kardiologie eingeführt worden, die auch heute noch hochrelevant für die Diagnosestellung ist. Auch die chronische Entwicklung der Herzmuskelerkrankung hin zur dilatativen oder inflammatorischen Kardiomyopathie und deren Identifizierung bedeuten für die Patienten verschiedene therapeutische Möglichkeiten mittels immunmodulatorischer Prinzipien, an denen aktuell noch geforscht wird.

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, die verschiedenen aufgeführten Entitäten der Herzmuskelerkrankung mit Hilfe der im Herzkatheter erhobenen hämodynamischen Parameter zu charakterisieren und mögliche Unterschiede zwischen ihnen aufzudecken.

Dazu wurden die Ergebnisse der Endomyokardbiopsie (EMB)-Untersuchungen von n=468 im Zeitraum zwischen dem 10.01.2004 und dem 15.09.2016 untersuchten Patienten ausgewertet und mit den entsprechenden hämodynamischen Daten assoziiert. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $49,5 \pm 13,4$ Jahren; 28% waren weiblich, die restlichen 72% männlich. Für die Auswertung wurde das Statistikprogramm JMP in der Version 13.0.0 angewendet.

Bei den n=468 eingeschlossenen Patienten wurde bei n=363 eine DCM, bei n=56 eine DCMi (in den EMB immunhistologisch nachgewiesene erhöhte Infiltrate und/oder erhöhte HLA DR Expression), bei n=24 eine aktive Myokarditis (AMC) nach den histologischen Dallas-Kriterien und in n=25 Fällen eine Amyloidose diagnostiziert. Die LVEF lag im Median bei der DCM bei 31,5% (IQR 22-44%), bei der DCMi bei 31% (IQR 19-47%), bei der AMC bei 37% (IQR 28-49%) und bei der Amyloidose bei 64% (IQR 52-77%). Die Amyloidose war damit signifikant verschieden zu den anderen Gruppen. DCM-Patienten wiesen einen *cardiac output* (Herzminutenvolumen) von $4,4 \frac{l}{min}$ (IQR $3,5-5,2 \frac{l}{min}$), die EMB-gesicherte DCMi $4,4 \frac{l}{min}$ (IQR $3,8-5,5 \frac{l}{min}$), die AMC $4,7 \frac{l}{min}$ (IQR $3,6-5,6 \frac{l}{min}$), und die Amyloidose $3,9 \frac{l}{min}$ (IQR $3,1-4,8 \frac{l}{min}$) auf. Der CI und die Hf ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Neben dem systolischen und dem diastolischen arteriellen Blutdruck wurde der Mitteldruck mit Werten zwischen 89 und 93 mmHg in den jeweiligen Gruppen

charakterisiert. Auch im linken Ventrikel wurden sowohl der systolische als auch der diastolische Druck und der enddiastolische, welcher bei der DCM 22 mmHg (IQR 14-30 mmHg), bei der DCMi 19 mmHg (IQR 15-26 mmHg), bei der AMC 28 mmHg (IQR 17-34 mmHg) und bei der Amyloidose 24 mmHg (IQR 17-30 mmHg) ergab, für die Entitäten bestimmt. Ein signifikanter Unterschied des mittleren Drucks im rechten Vorhof konnte zwischen der Amyloidose mit 14 mmHg (IQR 8-21 mmHg) und der DCM mit 9 mmHg (IQR 6-14 mmHg) ausgemacht werden. Für die DCMi ergab sich ein Wert von 10 mmHg (IQR 5-15 mmHg) und für die AMC von 12 mmHg (IQR 9-19 mmHg). Der Enddiastolische Druck im rechten Ventrikel konnte mit 9 mmHg (IQR 4-14 mmHg) bei der DCM, mit 8 mmHg (IQR 6-15) bei der DCMi, mit 12 mmHg (IQR 7-16) bei der AMC und mit 14 mmHg (IQR 8-20 mmHg) bei der Amyloidose angegeben werden. Auch hier wurden ebenfalls der systolische und diastolische Wert ausgewertet, ebenso wie für den Druck in der Pulmonalarterie, wobei der Mitteldruck hierbei 30 mmHg (IQR 21-40 mmHg) bei der DCM, 29 mmHg (IQR 21-41 mmHg) bei der DCMi, 35 mmHg (IQR 27-48 mmHg) bei der AMC und 35 mmHg (IQR 25-39 mmHg) bei der Amyloidose betrug. Der PCWP war bei allen vier Gruppen im Vergleich zum Normwert erhöht, während die ebenso für alle Entitäten definierten TPG, DPG und die Sauerstoffsättigungen im rechten Vorhof, der Pulmonalarterie und der Aorta nicht in besonderem Maße vom Normwert abwichen. Die Widerstände im Lungen- und Körperkreislauf ergaben durchweg erhöhte Werte von $2.260 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ (IQR $1.693\text{-}3.439 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$) beim SVR der Amyloidose bis zu $3.040 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ (IQR $2.372\text{-}3.645 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$) bei der DCM und zwischen $251 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ (IQR $164\text{-}391 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$) beim PVR der DCM und $330 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ (IQR $194\text{-}474 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$) bei der AMC, auch diese Unterschiede wichen jedoch nicht signifikant voneinander ab.

Hierdurch entstand in dieser Arbeit eine erste umfassende Charakterisierung der EMB-gesicherten Myokarditis, der DCM, DCMi und Amyloidose anhand ihrer hämodynamischen Eigenschaften. Die LVEF und der rechtsatriale Druck (RA) waren bei EMB-gesicherter Amyloidose signifikant höher als bei den anderen Patientengruppen und bestätigten eine höhere systolische Pumpfunktion bei gleichzeitig ausgeprägter restriktiver Störung bei Amyloidose-Patienten im Vergleich zu DCM-/DCMi- und AMC-Patienten. Die umfangreichen hämodynamischen Parameter vermögen keine Differenzierung der intramyokardialen Inflammation vorzunehmen. Letzteres unterstreicht die Bedeutung der EMB-basierten Differenzierung der intramyokardialen Inflammation, mit potentiellen therapeutischen Auswirkungen für das klinische Management dieser Patienten/-innen.

1 Einleitung

1.1 Myokarditis und inflammatorische Kardiomyopathie

1.1.1 Pathogenese und Verlauf

Die Myokarditis, eine Entzündung des Herzens, welche hauptsächlich Kardiomyozyten, aber auch das interstitielle und perivaskuläre Bindegewebe sowie Kapillaren des Herzens betrifft, lässt sich unter verschiedenen Aspekten kategorisieren.

Nimmt man die Unterteilung anhand ihres zeitlichen Verlaufes vor, ergibt sich die Unterscheidung in ein akutes Stadium, in welchem man von der akuten Myokarditis spricht, und in ein chronisches Stadium. Dabei ist die akute Myokarditis als Beginn der Erkrankung obligat, darauffolgend zeichnen sich jedoch drei Wege des Verlaufs ab. Entweder die Myokarditis heilt folgenlos aus oder sie chronifiziert und präsentiert sich in diesem späteren Stadium als dilatative Kardiomyopathie (DCM) oder inflammatorische Kardiomyopathie (DCMi), wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

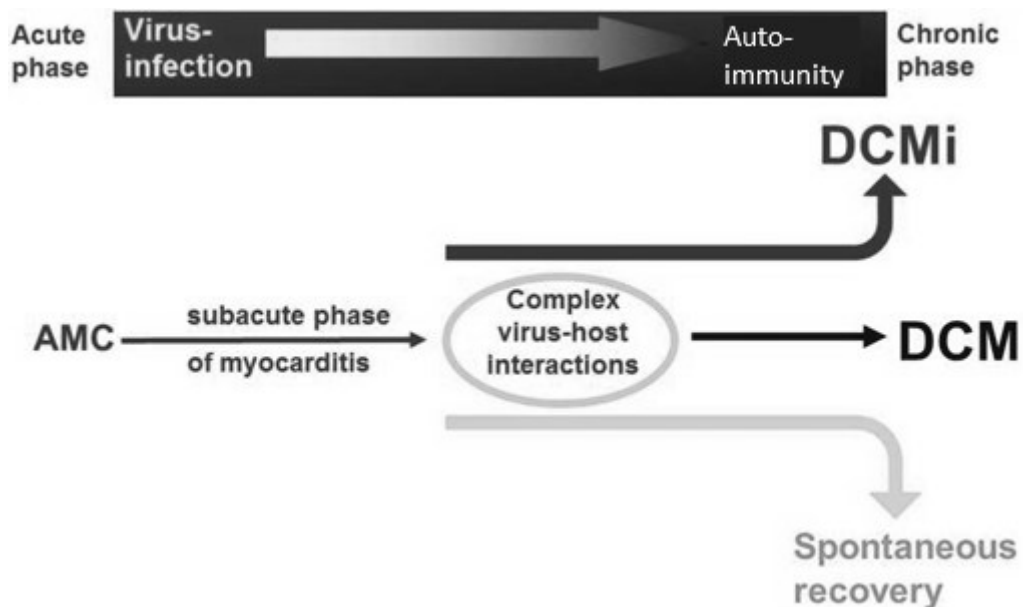


Abbildung 1: Pathogenetische Verlaufsoptionen der akuten Myokarditis (hier AMC) (Noutsias et al. 2011)

Der Übergang von der akuten Form zur DCMi wird durch das komplexe Zusammenwirken der chronischen Infektion mit seiner virustoxischen Wirkung auf die Kardiomyozyten sowie auch durch autoimmunologische Prozesse vorangetrieben. (Noutsias 2016).

Beispielsweise besitzen Streptokokken, aber auch Coxsackie-B-Viren, Epitope mit struktureller Ähnlichkeit zum in den Herzmuskelzellen vorkommenden Myosin, wodurch die Bildung von Autoantikörpern initiiert werden kann. Diese Autoantikörper binden daher an Myokardantigene und wirken durch deren Zerstörung einschränkend auf die Kontraktilität / negativ inotrop (Maisch et al. 2002). In Folge der sich durch die Entzündung entwickelnden Fibrosierung des Herzmuskels und der unter anderen daraus resultierenden reduzierten Pumpfunktion kommt es zu einer Hypertrophie der Kardiomyozyten. Die voranschreitenden degenerativen Veränderungen bedingen nach und nach die Entwicklung hin zur DCM. (Doerr 1971, Görnandt und Zeh 2004) Am gesunden Herzen sollte der Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor (CAR) nicht exprimiert werden. Bei der DCM konnte er jedoch in 63% der Fälle nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wird er bei anderen Kardiomyopathien nicht gesehen. Mit Hilfe der Interaktion der Viren mit dem CAR ist es ihnen so scheinbar möglich, das Endothel zu überwinden. Wie genau der dahinterstehende Mechanismus, sowohl für die Ursache der Expression des Rezeptors als auch wie genau die Viren ihn nutzen, um das Myokard zu infiltrieren, aussieht, ist noch unklar. (Ito et al. 2000, Noutsias et al. 2001, Poller et al. 2002)

Bis zu 21% der von der akuten Myokarditis betroffenen Patienten entwickeln über einen Beobachtungszeitraum von 33 Monaten eine DCM (Noutsias 2016). In anderen Quellen wird angegeben, dass es „bei über 70% der Betroffenen spontan zu einer effektiven Viruselimination und folgenlosen Abheilung“ (Reuter 2011) kommt.

Die DCMi weist eine niedrig-gradige myokardiale Entzündung auf, es lassen sich zudem gegen das Myokard gerichtete Autoantikörper und eine schwach persistierende Viruslast nachweisen. Bei der DCM hingegen sind weder eine Entzündung, noch Antikörper oder Viren vorhanden. (Gauntt et al. 1993, Maisch et al. 2002, Noutsias et al. 2011, Warraich et al. 2002)

In der westlichen Welt finden sich mittlerweile hauptsächlich Viren als Auslöser der Myokarditis. Am häufigsten lassen sich Enteroviren als Erreger feststellen, aber auch Adenoviren, humanes Herpesvirus Typ 6 und Typ 7, Ebstein-Barr Virus, Parvovirus B19 und einige mehr nahmen in den letzten Jahren in ihrer Inzidenz zu. (Reuter 2011) Jedoch konnten noch

viele weitere mögliche Ursachen infektiöser oder toxischer Natur mit dem Auftreten einer Myokarditis assoziiert werden. (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Bisher bekannte Infektionen und Umstände, die eine Myokarditis begünstigen oder hervorrufen könnten (Noutsias et al. 2011).

Infectious agents	
Viruses	Adenovirus (ADV), arbovirus, arenavirus, coxsackievirus (especially coxsackie B virus, CBV), cytomegalovirus (CMV), dengue virus, echovirus, encephalomyocarditis, enteroviruses (EV), Epstein–Barr virus (EBV), flavovirus, hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus (HCV), herpes simplex virus, herpes zoster virus, HIV, human herpes virus type 6 (HHV-6), influenza virus, Junin virus, lymphocytic choriomeningitis virus, lyssavirus, measles virus, mumps virus, parvovirus B19 (B19V), poliomyelitis virus, rabies virus, respiratory syncytial virus, rubella virus, rubeola virus, vaccinia virus, varicella–zoster virus, variola virus, yellow fever virus
Bacteria	<i>Actinomyces</i> , <i>Borrelia</i> species, <i>Brucella</i> species, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila psittaci</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Neisseria gonorrhoea</i> , meningococcus, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , pneumococcus, Rickettsiae, <i>Salmonella typhi</i> , <i>Serratia marcescens</i> , staphylococcus, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Tropheryma whippelii</i> , <i>Vibrio cholerae</i>
Fungi	<i>Actinomyces</i> species, aspergillus, blastomyces, candida, coccidioides, cryptococcus, histoplasma, mucormycosis, nocardia, <i>Sporothrix schenckii</i>
Protozoa	<i>Ascaris</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , echinococcosis, leishmania, helminthic diseases, malaria, <i>Paragonimus westermani</i> , <i>Schistosoma</i> species, <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , trichinosis, <i>Trypanosoma cruzi</i> , sleeping sickness/African trypanosomiasis, visceral larva migrans, <i>Wuchereria bancrofti</i>
Toxic conditions	
Animal toxic agents	Bee stings, wasp stings, scorpion bites, snake bites, spider bites
Medications	Acetazolamide, amitriptyline, aminophylline, amphotericin B, amphetamines, ampicillin, benzodiazepines, bumatenide, carbamazepine, catecholamines, cefaclor, cephalosporins, chemotherapeutics (especially anthracyclines), chloramphenicol, chlorthalidone, clozapine, colchicine, cocaine, cyclophosphamide, ciclosporin, dobutamine, ethanol, fluorouracil, furosemide, hemetine, hydralazine, hydrochlorothiazide, interleukin-2, isoniazid, lidocaine, lithium, metalazone, methyldopa, methysergide, nitroprusside, oxyphenbutazone, para-aminosalicylic acid, penicillin, phenindione, phenylbutazone, phenytoin, reserpine, spironolactone, sulfadiazine, sulfamethoxypyridine, sulfoxazole, sulfonureas, streptomycin, tetracycline, thiazides, triazolam, trastuzumab, tricyclic antidepressants
Physical conditions	Catecholamines, various cytokines (i.e. tumour necrosis factor, interleukin-2), electric shock, hyperpyrexia, radiation, sepsis
Toxic agents	Alcohol, arsenic, carbon monoxide, copper, diverse inhalants, iron, lead, lithium, phosphorus, tetanus toxoid
Cardiac involvement in systemic disorders	Coeliac disease, Churg–Strauss syndrome, collagen vascular diseases, inflammatory bowel disease, diabetes mellitus, hypereosinophilia, Kawasaki's disease, myasthenia gravis, polymyositis, sarcoidosis, scleroderma, systemic lupus erythematosus, thyrotoxicosis, Wegener's granulomatosis

The table is not claimed to present all known or suspected associations with AMC, DCMi, and DCM completely. In parts, the associations are based on case reports only, and a robust 'proof of principle' causative relationship or pathogenic pathway is not established.

Die Inzidenz der Myokarditis ist nicht genau bekannt, da die Erkrankung in ihren frühen Stadien klinisch unbemerkt abläuft oder subklinische Formen annehmen kann. Diagnostiziert wird sie daher meist erst bei schwerwiegenderen Verlaufsformen oder zufällig durch möglicherweise auftretende Rhythmusstörungen. (Reuter 2011) Dabei ist das Risiko infolge der Erkrankung zu versterben deutlich erhöht: 10-20% der plötzlichen Todesfälle im Alter unter 35 Jahren lassen sich auf eine asymptomatische Myokarditis zurückführen. Auch andere potentiell gefährliche Verläufe, wie eine akute Herzinsuffizienz oder Perikardergüsse, können begleitend auftreten. (Noutsias 2016)

Prognostische Aussagen können zu Beginn der Erkrankung nicht getroffen werden, da es im besten Fall zu einer kompletten oder partiellen Ausheilung kommen kann, jedoch auch ein extrem kritischer Verlauf mit der Notwendigkeit der Implantation eines internen Defibrillators oder gar der einer Herztransplantation möglich ist (Hauck et al. 1989, Noutsias et al.

2011). Die anfänglich vorliegenden Parameter der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels, der enddiastolische Druck sowie der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels haben keinen prognostischen Wert. Im Gegensatz dazu weisen ein mittlerer arterieller Druck von weniger als 87 mmHg, das NYHA-Stadium III-IV oder eine QRS-Dauer von über 120 ms auf einen negativen Ausgang hin. Auch eine Herzfrequenz über 78/min ist, ebenso wie der immunhistologische Nachweis einer DCMi, als negativer Prädiktor zu werten. Der alleinigen histologischen Klassifikation kann hingegen überhaupt kein prognostischer Wert zugemessen werden. (Noutsias 2016)

1.1.2 Diagnostische Möglichkeiten

1.1.2.1 Invasive Diagnostik

Zur invasiven Diagnostik wird eine Endomyokardbiopsie (EMB) aus dem Herzen entnommen. Diese wird meist aus dem Septum der rechten Herzkammer gewonnen, wobei Proben aus dem linken Ventrikel häufiger zu Ergebnissen führen. Die Wahrscheinlichkeit, einen falsch negativen EMB-Befund zu erhalten, sinkt einerseits durch die Entnahme von mehreren EMB aus beiden Ventrikeln (Noutsias 2016), und andererseits mit der steigenden Anzahl der Gewebestücke (Reuter 2011).

Auch wenn die EMB ein relativ komplikationsarmer Eingriff ist, bei dem, wenn sie von einem erfahrenen Anwender durchgeführt wird, in lediglich 1,0-1,7% Komplikationen auftreten (Reuter 2011), davon weniger als 0,5% schwerwiegend (Noutsias 2016), ist sie nicht bei jedem klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Myokarditis notwendig. Wann sie indiziert ist, ist in Tabelle 2 dargelegt.

Tabelle 2: Indikationen zur Myokardbiopsie entsprechend der Empfehlung der Fachgesellschaften American Heart Association, American College of Cardiology und European Society of Cardiology (Erdmann 2011).

Zeitraum	Klinische Befunde	Indikationsklasse	Evidenzgrad
<i>Akute Herzinsuffizienz unklarer Genese</i>			
<2 Wochen	Fulminanter Verlauf	I	B
>2 Wochen	Ventrikeldilatation Keine Rhythmusstörungen Ansprechen auf konservative Therapie	IIb	C
<3 Monate	Ventrikeldilatation Rhythmusstörungen, AV-Block II–III Grades Kein Ansprechen auf Therapie	I	B
<i>Chronische Herzinsuffizienz unklarer Genese</i>			
>3 Monate	Ventrikeldilatation Rhythmusstörungen, AV-Block II–III Grades Kein Ansprechen auf Therapie	IIa	C
Unabhängig von der Manifestationsdauer	Ventrikeldilatation und fragliche allergische Ursache, Differenzialdiagnose Eosinophilie	IIa	C
	Verdacht auf antrazyklininduzierte Kardiomyopathie	IIa	C
	Verdacht auf myokardialen Tumor	IIa	C
	Unklare Restriktion	IIa	C
	Unklare Hypertrophie	IIb	C
	Verdacht auf arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie	IIb	C
	Unklare ventrikuläre Arrhythmie	IIb	C

Lediglich bei einer Verschlechterung der Situation unter einem Nicht-Ansprechen auf die Therapie der Herzinsuffizienz oder wenn diese akut und ohne erkennbare Ursache neu auftritt, sollte die Biopsie erfolgen. Insbesondere, wenn der Verdacht einer Riesenzellmyokarditis im Raum steht, ist die EMB das wesentliche diagnostische Mittel, da, falls sich der Verdacht bestätigt, ein nachgewiesenermaßen wirksames therapeutisches Regime der Im-

munsuppression eingeleitet werden kann. Eine der oben bereits erwähnten möglichen Komplikationen ist unter anderem die Perforation der Ventrikel, wobei es auch zu einem Perikarderguss kommen kann. Des Weiteren kann es auch zur Lösung eines Embolus kommen, der im Anschluss in einen ischämischen Schlaganfall resultieren kann. Auch eine Ruptur der Sehnenfäden des Mitralklappenhalteapparats und die Perforation des Koronarsinus stellen mögliche, jedoch sehr seltene Komplikationen dar. (Reuter 2011)

Die Beurteilung der in der EMB-Prozedur gewonnenen Proben kann zum einen durch eine rein histologische Anfärbung und Evaluierung erfolgen. Hierbei finden traditionellerweise die Dallas-Kriterien an Paraffin-fixierten EMB Anwendung (Aretz 1987). Mit ihnen lässt sich zwischen einer aktiven und einer sogenannten borderline-Myokarditis unterscheiden. Bei der aktiven Myokarditis (AMC) muss mikroskopisch ein interstitielles, entzündliches Infiltrat mit Nekrosen und/oder einer Fibrose der Nachbarzellen erkennbar werden, während bei der Borderline-Myokarditis lediglich die entzündlichen Infiltrate ausschlaggebend sind, die Myozytolyse ist nicht erkennbar. Im Verlauf werden weitere EMB entnommen, um zwischen einer persistierenden, einer abheilenden und einer abgeheilten Myokarditis unterscheiden zu können. (Görnandt und Zeh 2004)

Wird nur die histologische Beurteilung herangezogen, so werden lediglich bei bis zu 20% der untersuchten Patienten auffällige Befunde gefunden. Die Ursache liegt in einem Fehler, der, aus dem englischen Sprachraum stammend, auch als „*sampling error*“ bezeichnet wird. Dieser begründet sich in der Tatsache, dass die Entzündung sich zumeist nicht gleichmäßig über das komplette Myokard erstreckt, sondern sich fokal herdförmig ausbreitet. Die mindestens 3 Biopate hingegen werden nur lokal entnommen. (Reuter 2011, Noutsias et al. 2011) Nach den Dallas-Kriterien konnten anhand von 4 bis 5 ausgewerteten Proben eines jeden an einer Myokarditis verstorbenen Patienten nur in 50% der Fälle die Diagnose gestellt werden. Die anderen entgingen der Diagnostik. Selbst bei der Beurteilung von 17 Biopsien entging jeder fünfte Patient der histologischen Klassifikation anhand dieser Kriterien. (Chow et al. 1989) Dennoch ist die histologische Beurteilung noch immer notwendig, um die Diagnose einer aktiven Myokarditis stellen zu können. Zudem vermag nur sie, die Diagnose einer Riesenzellmyokarditis oder anderer Subtypen, wie zum Beispiel derer von Speicherkrankheiten, zu stellen. (Noutsias 2016, Noutsias et al. 2011)

Die immunhistologische (IHC) Beurteilung ergänzt die alleinige histologische Interpretation um ein gewaltiges Repertoire an Informationen, da die histologischen Untersuchungen in der Regel nur relativ unspezifische Ergebnisse liefern und auch prognostisch keine Relevanz

haben (Kindermann et al. 2008). Mit Hilfe der IHC können die entzündlichen Infiltrate anhand ihrer phänotypischen Charakteristika eindeutig zugeteilt und quantifiziert werden (Noutsias et al. 2002a, Noutsias et al. 1999, Strauer et al. 1996). Während lymphozytäre Infiltrate häufig eine fokale Verteilung aufweisen und es daher relativ wahrscheinlich ist, dass sie dem bereits beschriebenen „*sampling error*“ erliegen, werden endotheliale Zelladhäsionsmoleküle (CAM) viel gleichmäßiger in ihrer Verteilung auf den entzündeten Kardiomyozyten exprimiert. Sie entgehen dem Untersucher daher nicht so leicht bei der makroskopisch doch eher zufällig ausgewählten Lokalität, welche bioptiert wird. Die Sensitivität ist damit höher, da auch der alleinige Nachweis von CAM bereits ein verlässliches Kriterium darstellt. (Mahon et al. 2002, Noutsias et al. 2002b). Bezüglich der Einteilung, ab wann von einer DCMi gesprochen werden kann, gibt es unterschiedliche Angaben. Die WHO-Klassifikation setzt eine Anzahl von mehr als 7,0 CD3+/CD2+ Lymphozyten/mm² des zu untersuchenden Gewebes aus der EBM mit gleichzeitig nachweisbarem CAM in eben dieser voraus (Kuhl et al. 1996). Bei gesunden Kontrollen zeigt sich ein Wert von <5,5 T-Lymphozyten/mm² (Noutsias et al. 2002a, Noutsias et al. 1999). Anderen Quellen zufolge sollte bei der Biopsie eines nicht erkrankten Menschen unter 400-facher Vergrößerung weniger als 1 T-Lymphozyt pro Gesichtsfeld zu zählen sein (Reuter 2011). Die World Heart Federation (WHF) veröffentlichte hingegen ihre Definition, bei der die Summe der gezählten Lymphozyten und Makrophagen insgesamt >14/mm² betragen muss, während der Nachweis von CAM nicht obligat ist (Hufnagel et al. 2000).

Ein noch nicht näher betrachteter Nachteil der histologischen Evaluation anhand der Dallas-Kriterien liegt in der hohen Untersucherabhängigkeit des Verfahrens begründet. Diese ist bei der immunhistologischen Betrachtung vermutlich geringer. Der Einfluss des „*sampling error*“, welchem die erstgenannte Methode unterliegt und dem die zweite aufgrund der gleichmäßigeren Verteilung der mittels immunologischer Verfahren nachgewiesenen Infiltrate und CAM entgeht, wurde bereits genauer erläutert. Weitere Faktoren, die vergleichend betrachtet werden können, sind die klinische Relevanz. Da die Diskriminierung von Patienten, die von einer immunsuppressiven Therapie profitieren könnten, von großem Interesse ist, ist es notwendig, jene mit einer DCMi zu finden. Auch hierzu ist die Einteilung nach den Dallas Kriterien nicht geeignet und muss durch die Immunhistologie ergänzt werden. Zudem erlaubt die Diagnose der DCMi eine Aussage über die prognostische Situation, die als eher schlecht einzuschätzen ist. (Noutsias 2016)

Eine virale Infektion als Ursache der Myokarditis zu diagnostizieren, ist, obgleich sie den Großteil der Fälle ausmacht, nur durch die Kombination der histologischen, immunhistologischen und hierbei vor allem der virologischen Aufarbeitung der EMB möglich (Schultheiss und Strauer 1992, Tracy et al. 1992). Die Bestimmung der Viruslast im Patientenserum erbringt dem Untersucher keine Information über den Viren-Status des Myokards. Sie trägt damit nicht zur sicheren Diagnose der Virusmyokarditis bei, sondern liefert nur im Vorfeld Hinweise, durch die sich ein Verdacht abzeichnen kann. Mit Hilfe der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) gelingt der Nachweis des viralen Genoms im Biopat. Zudem kann die Aktivität der Infektion eingeschätzt werden. Für die DCM ergab sich, dass eine Persistenz der Viren in der zweiten Biopsie mit einer sich verschlechternden linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) assoziiert ist, während diese sich sogar verbessert, wenn keine Viren mehr nachweisbar sind. Hinsichtlich einer aktiven Infektion mit Enteroviren konnte, im Vergleich zu einer latenten, eine schlechtere Prognose für den Patienten festgestellt werden. (Baboonian und Treasure 1997, Why et al. 1994) Auch für Coxsackieviren konnte bereits die spezifische Korrelation zur Myokarditis hergestellt werden. Für viele andere, wie zum Beispiel Parvovirus B19, Adenoviren oder das Ebstein-Barr-Virus, gelang es bisher nicht, zwischen einer krankheitsrelevanten Besiedlung und chronischen Residuen zu unterscheiden, weshalb die Virus-PCR in diesen Fällen keine prognostische Einschätzung erlaubt. (Noutsias 2016)

1.1.2.2 Nicht-invasive Diagnostik

Ergänzend dazu kann immer auch die nicht-invasive Diagnostik Anwendung finden. Allerdings sollte gleich zu Beginn erwähnt werden, dass diese die Diagnose einer Myokarditis nicht erlaubt, sondern lediglich Hinweise auf deren Vorliegen gibt.

So kommt unter anderem auch die Labordiagnostik in Betracht. Hier können unspezifische Entzündungszeichen imponieren mit einer geringen bis mäßigen Leukozytose, wie es allgemein für Viruserkrankungen üblich ist, oder aber auch einer Leukopenie. Auch ein erhöhtes CRP oder eine gestiegene BSG sind Hinweise auf das Vorliegen einer Infektion. Durch die bei Schädigung des Myokards vermehrt nachweisbare Konzentration an kardialen Troponinen oder auch der unspezifischeren CK, CK-MB oder GOT, lässt sich die Mitbeteiligung des Herzens bei einem Infekt evaluieren. Dies ist daher zumindest richtungsweisend, da die Virusmyokarditis, wie bereits angedeutet, häufig aus einem Infekt der oberen Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes hervorgeht. Der serologische Nachweis des für die Infektion, welche vermeintlich zur Myokarditis geführt hat, verantwortlichen Erregers kann die

Verdachtsdiagnose jedoch nicht bestätigen, sondern nur erhärten. (Görnandt und Zeh 2004)
In einer kleinen Untersuchung bei fulminanter Myokarditis hat sich IL-10 als Prädiktor eines schweren Krankheitsverlaufes erwiesen (Nishii et al. 2004).

Auch das EKG kann Hinweise auf eine Myokarditis liefern. Diese sind jedoch sehr unspezifisch, da grundsätzlich alle Rhythmusstörungen Folge eben jener sein kann. Hierbei sind sowohl tachykarde, als auch bradykarde Störungen, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen sowie Erregungsleitungsstörungen zu nennen. Hinsichtlich dessen sollte ein unauffälliges EKG zwar die Diagnose nicht ausschließen, jedoch Anlass sein, die Situation unter Betrachtung der restlichen Diagnostik zu re-evaluieren. Vor allem Pathologien des QRS-Komplexes mit ST-Strecken-Hebungen, welche sich im Vorder- und Hinterwandbereich befinden, ohne regional zugeordnet werden zu können, sind verdächtig. Eine negative Prognose im Sinne von erhöhter Mortalität und der Notwendigkeit einer Herztransplantation ist mit dem Auftreten von Q-Zacken und einem Linksschenkelblock assoziiert.

Die Röntgenuntersuchung weist in frühen Stadien der Myokarditis keine pathologischen Veränderungen auf, die auf die Krankheit zurückzuführen sind. Erst später, beim Übergang zur DCM, beginnt sich die linksventrikuläre Größenzunahme des Herzens zusammen mit pulmonalen Stauungszeichen aufgrund der sich entwickelnden Herzinsuffizienz abzuzeichnen.

Eine weitere häufig angewendete nicht-invasive kardiologische Diagnostik ist mit der Echokardiographie gegeben. Insbesondere bei einer beginnenden Myokarditis zeigt sich häufig ein Normalbefund. Im weiteren Verlauf entwickelt sich jedoch des Öfteren eine Vergrößerung der Ventrikel mit Wandbewegungsstörungen. Die ödematösen Veränderungen der Herzkammerwände, welche bei fulminantem Verlauf zu beobachten sind, finden ihr echokardiographisches Korrelat in einer Zunahme der Signalintensität und der Wanddicke. Diese Befunde sind jedoch ebenso unspezifisch und lassen sich daher allein nicht auf eine Myokarditis zurückführen. (Reuter 2011, Görnandt und Zeh 2004)

Der nuklearmedizinischen Untersuchung kommt bei der Myokarditis nur noch ein sehr geringer Stellenwert zu. Mit Indium-111 markierten Antimyosin-Antikörpern können Myokardnekrosen zwar mit einer hohen Sensitivität detektiert werden, jedoch ist die Spezifität mit nur knapp über 50% viel zu gering. Daraus und wegen der anfallenden hohen Strahlenbelastung der Untersuchung, resultiert die nur noch seltene Anwendung der Methodik in diesem Rahmen. (Dec et al. 1990)

Die Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) stellt nach aktueller Datenlage eine hervorragende Technik zur Ergänzung der invasiven Diagnostik der EMB dar. Aufgrund der hohen Auflösung lassen sich auch kleinste Schädigungen des Myokards sichtbar machen. Die Lokalisation des „*late gadolinium enhancement*“ (LGE) liegt bei der Myokarditis typischerweise subepikardial an der posterolateralen Wand oder intramural, während Ischämien sich eher durch eine subendokardiale Lage präsentieren. Dadurch und durch die Darstellbarkeit von Ödemen in der T2-Wichtung, ist es möglich, mit Hilfe der CMR mit bis zu 100%-iger Sensitivität und 90%-iger Spezifität die Diagnose einer Myokarditis oder DCMi zu stellen. Insbesondere der Krankheitsverlauf lässt sich so sehr gut auf nicht-invasive Weise überwachen. Ein weiterer Zusatzgewinn ist die Möglichkeit, durch die vorherige Darstellung der Kontrastmittelanreicherungen in der CMR, bei der im Anschluss durchgeführten EMB den „*sampling error*“ zu minimieren. (Reuter 2011, Görnandt und Zeh 2004) Bei Entnahme von Proben aus Bereichen mit hohem Kontrast konnte bei 19 von 21 Patienten eine Myokarditis diagnostiziert werden, während das Ergebnis bei der EMB aus nicht anreichernden Gebieten lediglich bei einem von Elf positiv ausfiel. (Mahrholdt et al. 2004)

Des Weiteren konnten bereits verschiedene Autoantikörper ausfindig gemacht werden, die an diverse Strukturen des Myokards binden und mit einer aggressiveren Verlaufsform der Myokarditis verbunden sind. Insbesondere IgG3 scheint für die Pathogenese und einer eher schlechten Prognose der DCM ausschlaggebend zu sein. Genauere Untersuchungen vor allem hinsichtlich der Assoziation mit anderen Erkrankungen und dem Vergleich gegenüber gesunden Probanden stehen jedoch noch aus. (Noutsias 2016, Noutsias et al. 2011)

1.1.3 Symptomatik

Die Symptome einer akuten Myokarditis folgen häufig einer einige Tage zuvor bereits begonnenen Infektion, im Rahmen derer es meist im Verlauf nach etwa sieben bis 10 Tagen zur Entzündung des Herzmuskels kommt. Daher wird häufig über vorausgegangene uncharakteristische Beschwerden mit Fieber und gastrointestinalen oder respiratorischen Beschwerden berichtet. Die Prävalenz weist eine sehr hohe Dunkelziffer auf. Ob es bei einer leichten und damit meist unbemerkten kardialen Beteiligung bleibt oder es zu einer klinisch auffälligen Erscheinung kommt, hängt nicht nur vom Zusammenspiel der Immunkompetenz des erkrankten Individuums und der Virulenz des Erregers ab, sondern auch von vielen weiteren Faktoren, wie der Durchblutungssituation des Herzens, Belastungen jeglicher Art (kör-

perliche Belastung, Schwangerschaft, Stress etc.), Alkohol oder Mangelernährung. Die kardiale Symptomatik rückt meist erst in einem späteren Stadium in den Vordergrund. Zu Beginn klagen die Betroffenen meist über infektiöse Allgemeinsymptome eines grippalen Infekts wie Glieder- und Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit und schnelle Ermüdbarkeit, Temperatur, Hypotonie, Lymphknotenschwellung, Exanthem und mitunter Schweißausbrüche. Verläuft der Großteil der Fälle klinisch inapparent, so kommt es bei einigen Patienten jedoch zu einer kardialen Symptomatik, die sich entweder als Zufallsbefund durch EKG-Auffälligkeiten bemerkbar macht, oder sich aber als Brustschmerzen oder -enge ähnlich einem Myokardinfarkt präsentieren kann. Vergleiche dazu auch Abbildung 2. Hierbei können verminderte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe und Synkopen als Korrelat einer Kontraktionsinsuffizienz bei bereits fortgeschrittener DCM verstanden werden. Als dramatischste Erscheinungsform ist der kardiogene Schock in Folge von schwerwiegenden hämodynamisch relevanten Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern oder Asystolie zu werten, welcher zum plötzlichen Herztod führen kann. (Reuter 2011, Noutsias 2016, Görnandt und Zeh 2004)

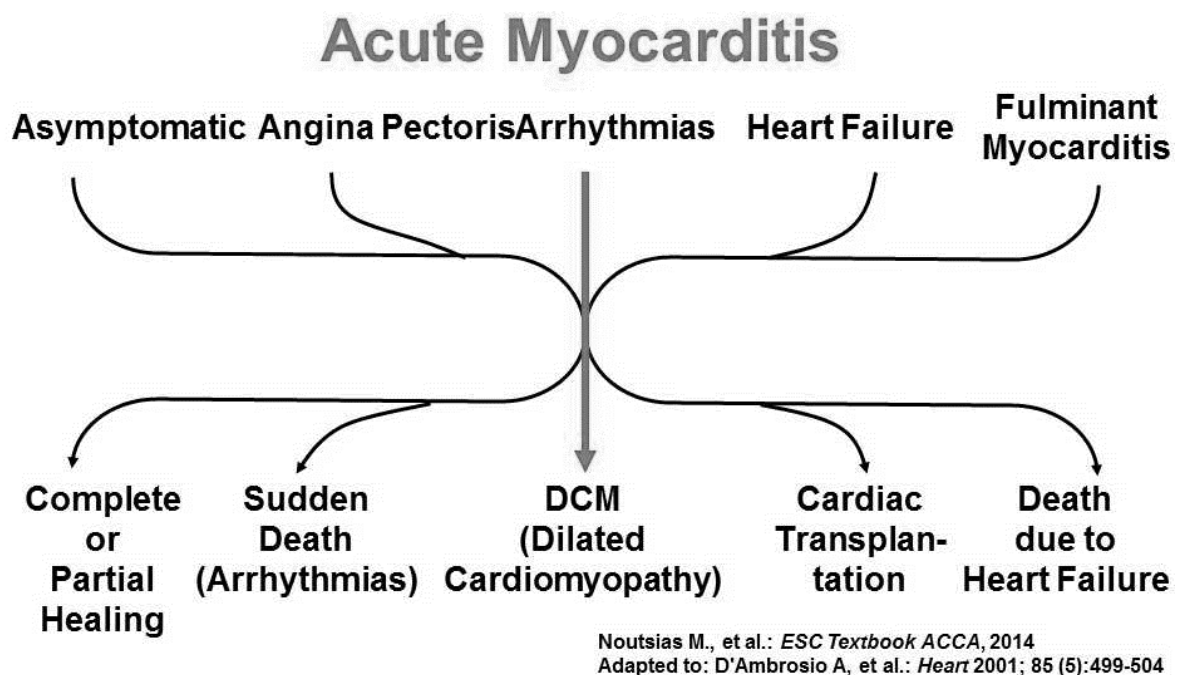


Abbildung 2: Klinische Präsentation und mögliche Folgen der akuten Myokarditis (Noutsias 2016).

Die akute Myokarditis lässt sich nochmals in die Erscheinungsform mit erhaltener Ejektionsfraktion (MCpEF) und jene mit verminderter Ejektionsfraktion (MCrEF) unterteilen. Bei erstgenannter können beispielweise in der Echokardiografie Wandbewegungsstörungen und Ödeme eher zufällig auffällig werden, während bei der zweiten aufgrund des reduzierten Schlagvolumens die Herzinsuffizienzsymptomatik überwiegt. Sie präsentiert sich daher

durch periphere Ödeme und Dyspnoe bei mitunter bereits geringer Anstrengung oder gar in Ruhe. In beiden Fällen können die Patienten durch ein pathologisches EKG auffallen. Die akute fulminante Myokarditis (AFMC) als dramatischste Verlaufsform der MCrEF benötigt intensivmedizinische Überwachung und Betreuung sowie die Unterstützung des Kreislaufs durch die hochdosierte Gabe von Katecholaminen. (Noutsias 2016) Überraschenderweise verbessert sich die Ejektionsfraktion der Patienten mit AFMC unter der Herzinsuffizienztherapie oftmals so stark, dass sie beinahe wieder normale Werte annimmt. (Noutsias et al. 2011)

1.1.4 Therapie

1.1.4.1 Allgemeines klinisches Management

Die allgemeinen Therapiestrategien sollten sich, egal ob eine erhaltene oder eine reduzierte Ejektionsfraktion vorliegt, grundsätzlich an die der Herzinsuffizienz halten. Die symptomatische Therapie zielt dabei auf die Besserung der Pumpfunktion des Herzens ab und potentiell auftretende Rhythmusstörungen sollen vermieden oder, falls sie doch auftreten sollten, schnellstmöglich beendet werden.

Standardmäßig werden ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Aldosteronantagonisten, β -Blocker und Ivabradin eingesetzt, um das Überleben zu verbessern (Hunt et al. 2005). Bei der MCpEF ist die Prognose damit nicht schlecht. Die MCrEF und die DCM erfordern häufig über die medikamentöse Therapie hinausgehende Maßnahmen, wie das Einsetzen von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD). Dieser Schritt sollte allerdings erst erfolgen, wenn die MCrEF bereits über eine dreimonatige Zeitspanne besteht und sich in diesem Intervall unter der Herzinsuffizienzmedikation nicht wieder von selbst erholt hat. Da das Risiko, in der Zwischenzeit an einem plötzlichen Herztod zu versterben, trotzdem dramatisch erhöht ist, sollte zur Überbrückung eine Defi-Weste getragen werden. (Noutsias 2016) Dabei handelt es sich um ein System mit Elektroden, die den Herzrhythmus von der Thoraxwand ableiten und wenn nötig einen Schock zur Defibrillation abgeben. Sie stellt somit einen guten Kompromiss dar zwischen der Möglichkeit, dem Patienten direkt bei Diagnose einer MCrEF einen ICD zu implantieren, welchen er womöglich nicht benötigt, und der Alternative es nicht zu tun, wodurch er der Gefahr unterliegt unbemerkt eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung zu erleiden und am plötzlichen Herztod zu versterben. Des Weiteren kann es nötig werden, die Option einer Herztransplantation zu erwägen oder aber, im Falle eines kardiogenen Schockes, eine mechanische Unterstützung der Pumpleistung

des Herzens vorzunehmen. Insbesondere muss bei der Myokarditis auf körperliche Schonung geachtet werden, um das Risiko des plötzlichen Herztodes zu minimieren. Auch auf andere möglicherweise kardiotoxische Substanzen wie Alkohol sollte verzichtet werden. (Reuter 2011, Noutsias 2016, Noutsias et al. 2011)

Im Verlauf sollte die klinische Situation weiter kontrolliert werden. Bessert sich die LVEF unter der Herzinsuffizienztherapie nicht innerhalb der ersten zwei Wochen oder verschlechtert sie sich sogar, so sollte eine EMB durchgeführt werden, um möglicherweise eine der nachfolgend aufgeführten kausalen Therapiestrategien einschlagen zu können (Noutsias 2016). Der in Abbildung 3 dargestellte Behandlungsalgorithmus verdeutlicht die soeben beschriebene Vorgehensweise.

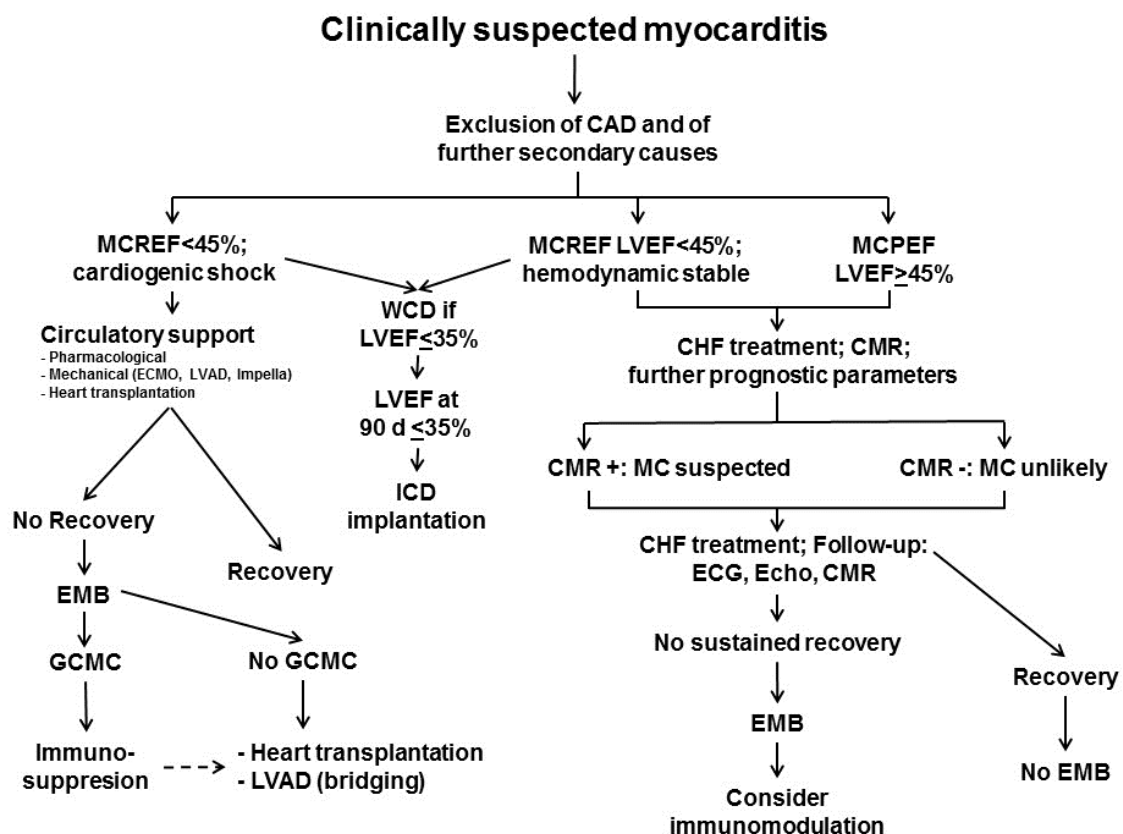


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus bei Verdacht auf eine Myokarditis (Noutsias 2016).

1.1.4.2 Immunmodulatorische Therapiestrategien

Die symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz beeinflusst weder die virale noch die autoimmune Komponente der DCMi. Hierfür existieren bereits verschiedene Ansatzpunkte, wobei entweder das Immunsystem heruntergefahren, Autoantikörper entfernt oder die gegen

virale Infektionen gerichtete Immunantwort verstärkt werden soll. Dabei ist es notwendig, die Situation durch die EMB und die sich anschließenden immunhistologischen Analysen genau zu eruieren. Sind Viren vorhanden, so sollte das Immunsystem schließlich nicht herunter reguliert werden, dies ist nur für inflammatorische Prozesse, die gegen das Myokard gerichtet sind, sinnvoll.

Wird eine Riesenzellmyokarditis vermutet und histologisch nachgewiesen, so hat sich eine immunsuppressive Therapie als positiv hinsichtlich der Mortalität sowie der Überlebenszeit ohne die Notwendigkeit der Herztransplantation erwiesen. Sie ist bei klinischen Verdacht aufgrund eines hochgradigen AV-Blocks oder wegen des Auftretens ventrikulärer Tachykardien daher unbedingt histologisch durch eine EMB zu sichern, da es sich in diesem Fall um eine Ib Indikation handelt. (Cooper et al. 2008, Noutsias 2016, Noutsias et al. 2008) Da man eine autoimmune Reaktion für die Entwicklung der DCMi verantwortlich macht, stellt die Immunsuppression auch bei dieser Entität eine pathophysiologisch gut begründbare Therapieoption dar (Reuter 2011). Tatsächlich konnte ihr positiver Effekt auch bereits in Studien nachgewiesen werden. Wichtig ist hierbei jedoch, vor Beginn der Immunsuppression eine Viruspersistenz auszuschließen. Ist dies erfolgt, konnte bei 64% der Patienten eine Verbesserung nach sechsmonatiger Therapie erreicht werden (Kuhl und Schultheiss 1995). Diese ließ sich durch eine erhöhte Auswurfleistung des Herzens, eine Besserung der Symptomatik sowie auch einer Abnahme der in der Biopsie nachweisbaren Infiltrate und CAM quantifizieren (Wojnicz et al. 2001). Erfolgt vor Beginn der Behandlung kein Ausschluss derjenigen Patienten, bei denen virales Genom in der EMB nachweisbar ist, so ergibt sich kein therapeutischer Vorteil, da so die antivirale Immunreaktion gehemmt und damit die Virusreplikation gefördert werden würde. Die Beurteilung der Viruspersistenz ist daher obligat (Frustaci et al. 2003). Bisher kann eben dieses Therapieregime der Immunsuppression durch Azathioprin und Kortikosteroiden jedoch nur durch Einschluss in laufende Studien in spezialisierten Zentren möglich gemacht werden (Reuter 2011).

Bei positivem Nachweis viralen Genoms war die Gabe von β -Interferon bislang recht vielversprechend. Pathophysiologisch wird die Wirkung auf eine Verstärkung der antiviralen Immunreaktion durch das Zytokin zurückgeführt. Dadurch können die zytopathologischen Effekte der Viren unterbunden werden. Für Entero- und Adenoviren konnte in einer Phase-II-Studie die Wirksamkeit bei DCM an insgesamt 22 Patienten bestätigt werden. Es zeigte sich unter der s.c.-Injektion von 18 Mio. IE/Woche von IFN- β bei einer Therapiedauer über 6 Monate eine komplette Elimination des viralen Genoms. Auch ein signifikanter Anstieg

der LVEF, bei einer Abnahme der Dilatation des linken Ventrikels und einer signifikanten Verminderung der entzündlichen Infiltrate und CAM-Expression, konnten verzeichnet werden. Der Abschluss weiterer Phasen des Zulassungsverfahrens dieser vielversprechenden Methode bleibt abzuwarten. (Kuhl et al. 2003) Bei der Behandlung des Myokardbefalls mit dem Parvovirus B19 konnte bisher kein positiver Effekt des β -Interferon nachgewiesen werden (Zimmermann et al. 2010). Auch die Anwendung des antiviralen Wirkstoffes Ribavirin konnte bisher nur im Mausmodell den Untergang der Myozyten vermindern und damit die Mortalitätsrate senken (Matsumori et al. 1985). Drei an Influenza-assoziiierter Myokarditis erkrankte Patienten konnten von der Behandlung nicht profitieren (Ray et al. 1989).

Sowohl die Immunabsorptionstherapie als auch die intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IVIG) sollen dazu führen, die für das Myokard schädlichen Autoantikörper gegen Myozytenantigene bestenfalls zu eliminieren oder zumindest deren Konzentration zu senken. In der virämischen Phase ist es möglich, Antikörper zu infundieren, die direkt gegen die Viren gerichtet sind, währenddessen in der späteren autoimmunen Situation die gegen das Myokard gerichteten Antikörper gebunden und so inaktiviert werden sollen. Zudem wird durch das Vorhandensein von Immunglobulinen die Produktion proinflammatorischer Zytokine vermindert und so der entzündliche Prozess an sich bereits reduziert. (Reuter 2011) Auch bei der Immunabsorption werden Autoantikörper aus dem Blutplasma entfernt, wodurch sich auch die entzündlichen Infiltrate sowie die CAM-Expression vermindern. In beiden Fällen wird zudem der oxidative Stress, welcher auf das Myokard wirkt, durch die Reduktion der Bildung freier Radikale eingeschränkt. (Noutsias 2016) Für die intravenöse Verabreichung von 2 g/kgKG Immunglobulinen über 2-4 Tage konnte bereits in mehreren Fallberichten und zwei nichtkontrollierten Studien ein positiver Effekt auf die akute Myokarditis belegt werden (McNamara et al. 1997). Eine andere Studie konnte leider keinen Vorteil der IVIG auf DCM nachweisen, wobei die Gabe hierbei, im Vergleich zu eben genannten Ergebnissen, nur einmalig erfolgte und auch nur bei 16% der eingeschlossenen Fälle überhaupt entzündliche Infiltrate, und damit die Voraussetzungen einer DCMi, vorlagen (McNamara et al. 2001). Etwa 40% der mittels Immunabsorption behandelten DCM zeigten eine Verbesserung ihrer hämodynamischen Parameter und ihrer Mortalität. Auch die Hospitalisierungsrate konnte gesenkt werden. Es bleibt abzuwarten, inwiefern sich Patienten, die von dieser Therapie profitieren, durch weitere Untersuchungen (wie die Charakterisierung anhand der Autoantikörper oder von Genexpressionsprofilen) von jenen, bei denen sie keinen Vorteil bringt, differenzieren lassen, da es sich hierbei um sehr teure Behandlungsmethoden handelt. (Reuter 2011, Noutsias 2016)

Tabelle 3 fasst die aktuellen Therapieoptionen der viralen Myokarditis mit ihren Evidenzgraden und Indikationsklassen nochmal zusammen.

Tabelle 3: Therapieoptionen bei viraler Myokarditis (Reuter 2011).

Therapie	Indikations- klasse	Evidenz- grad
<i>Konventionelle Therapie bei Herzinsuffizienz</i>		
Körperliche Schonung	IIa	A
β -Rezeptorenblocker	I	A
ACE-Hemmer/AT ₁ -Rezeptorantagonisten	I	A
Aldosteronrezeptorantagonisten	I	A
Diuretika	I	A
Digitalis (Vorhofflimmern)	I	A
<i>Prophylaxe kardialer Komplikationen</i>		
Antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron	IIa	A
ICD (EF<35%)	IIa	A
Linksventrikuläre Unterstützungssysteme	IIa	B
Antikoagulation (Vorhofflimmern, EF<40%)	I	A
<i>Kausale Therapieoptionen</i>		
Immunglobuline	IIb	B
Immunsuppressiva	IIb	C
Antivirale Therapie mit β -Interferon	IIa	B
<i>ICD implantierbarer Kardioverterdefibrillator, EF Ejektionsfraktion.</i>		

1.2 Die Herzkatheteruntersuchung

1.2.1 Untersuchungsmethode

Die Herzkatheteruntersuchung ist eine invasive Untersuchungsmethode, durch welche es seit Anfang bis Mitte des 20. Jahrhunderts nach und nach möglich geworden ist, Druck, Sauerstoffsättigungen, Widerstände, Flussgeschwindigkeiten und andere physikalische

Messparameter des Herzens zu bestimmen. Die Messungen der elektrischen Erregungsausbreitung und eine Darstellung der Koronargefäße oder des Herzens sind durch die gezielte Injektion von Kontrastmittel mit Hilfe der röntgenologischen Abbildung während der Untersuchung ebenfalls möglich. Der Zugangsweg zum rechten Herzen erfolgt über das venöse System durch die V. cubitalis, V. femoralis, V. subclavia oder V. jugularis interna, der zum linken über das arterielle System über die A. femoralis, A. radialis oder A. brachialis. In jedem Fall wird das jeweilige Gefäß punktiert und ein Katheter mit einer Messsonde bis zur, abhängig von der Fragestellung der Untersuchung, interessierenden Region vorgeschoben.

Für den Rechtsherzkatheter wird ein Einschwemmkatheter benutzt. Der Untersucher orientiert sich hauptsächlich an einer Längen-Markierung des Katheters und den aufgezeichneten Druckwellen, um einschätzen zu können, wo er sich gerade befindet. Mit den zu Beginn der Katheter-Ära verwendeten sehr dünnen Kathetern konnte das Kapillargebiet der Lunge nur in etwa 20% der Fälle erreicht werden. Durch den von Swan und Ganz entwickelten Katheter, bei welchem die Spitze mit einem Thermistor und einem Ballon ausgestattet ist, kann dieses sehr unkompliziert erreicht werden. Auch die Bestimmung des Herzminutenvolumens (CO) ist mittels der Technik der Thermodilution möglich, bei welcher dieses durch die Zugabe von kalter oder warmer Flüssigkeit bekannter Temperatur und der Messung der Mischungstemperatur von Blut und Flüssigkeit über der Zeit ermittelt wird.

Der Linksherzkatheter wird retrograd über die Aorta durchgeführt. Die Messung der Drücke kann erst erfolgen, wenn die aufgezeichnete Druckkurve stabil abgebildet wird. Mittels des Linksherzkatheters können die Werte für das linke Atrium, die linke Kammer und die Aorta durchgeführt werden. Auch die Beurteilung sowie eventuelle Interventionen an den Koronararterien werden über diesen Zugangsweg durchgeführt.

Die Entnahme von Gewebeproben durch ein Bioptom folgt, in Abhängigkeit davon, ob die Biopsie aus dem rechten oder linken Ventrikel erfolgen soll, auch auf einem der beiden zuvor genannten Wege. (Davidson und Bonow 2005, Parsi und Parsi 2001)

1.2.2 Messung und Bedeutung der verschiedenen Parameter des Herzkatheters

Für die Druckmessung wird die mechanisch registrierte Druckänderung am Katheter über einen Druckwandler in ein elektrisches Signal umgewandelt und im Anschluss als Kurve des

gemessenen Drucks über die Zeit registriert und von einem Computer erfasst. Vor der Messung ist der aktuell herrschende Atmosphärendruck als Null-Wert einzustellen und der Druckwandler auf Höhe des rechten Vorhofes zu platzieren, sodass auch nur der tatsächlich gemessene Druck abgeleitet wird und dieser nicht durch den Luftdruck oder den hydrostatischen Druck im Messsystem verfälscht wird. Der transpulmonale Gradient (TPG) ergibt sich als Differenz aus dem mittleren Druck in der Pulmonalarterie (P_{Amean}) und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP), der diastolische Druckgradient (DPG) aus der Differenz zwischen dem diastolischen Druck in der Pulmonalarterie (P_{Adiast}) und wiederum dem PCWP. Diese beiden Parameter sind unter anderem Gegenstand von Untersuchungen zur Einteilung und Charakterisierung verschiedener Typen des pulmonalen Hochdrucks, wobei ein DPG <7 mmHg für eine isolierte post-kapilläre pulmonale Hypertonie und ein Wert >7 für eine kombinierte prä- und postkapilläre spricht (Galie et al. 2016). In Tabelle 4 befindet sich eine Aufstellung der Parameter und der Normwerte.

Tabelle 4: Nomenklatur und Normwerte der Druck-Parameter (Parsi und Parsi 2001)

Parameter	Bedeutung	Normwert
RRsys	Systolischer arterieller Blutdruck (invasiv in der Aorta gemessen)	100-140 mmHg
RRdiast	Diastolischer arterieller Blutdruck (invasiv in der Aorta gemessen)	75-95 mmHg
RRmean	Mittlerer arterieller Blutdruck (invasiv in der Aorta gemessen)	80-95 mmHg
LVsys	Systolischer Druck im linken Ventrikel	100-140 mmHg
LVdiast	Diastolischer Druck im linken Ventrikel	2-12 mmHg
LVEDP	Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel	8-15 mmHg
RA	Mittlerer Druck im rechten Vorhof	0-4 mmHg
RVsys	Systolische Druck im rechten Ventrikel	13-30 mmHg
RVdiast	Diastolischer Druck im rechten Ventrikel	0-6 mmHg
RVEDP	Enddiastolischer Druck im rechten Ventrikel	0-8 mmHg
PAsys	Systolischer Druck in der Pulmonalarterie	14-30 mmHg
PAdiast	Diastolischer Druck in der Pulmonalarterie	2-12 mmHg
P _{Amean}	Mittlerer Druck in der Pulmonalarterie	8-19 mmHg
PCWP	<i>Pulmonary capillary wedge pressure</i> (Pulmonalkapillärer Verschlussdruck)	8-15 mmHg
TPG	Transpulmonaler Gradient	6-8 mmHg
DPG	Diastolischer Druckgradient	n.d.

Das Herzminutenvolumen (CO) und der Herzindex (CI) beschreiben die Funktion des Herzens, indem sie die Menge des Blutvolumens, welches pro Minute den linken Ventrikel verlässt, beschreiben. Dabei ist der Wert beim CI auf die Körperoberfläche des Patienten normiert. Die Bestimmung kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Es wird entweder die Farbe (Farbstoffdilution) oder die Wärme (Thermodilution) eines Stoffes als Indikator eingesetzt.

Der Ausgangswert der applizierten Substanz ist hinsichtlich der zu messenden Größe bekannt. Im Anschluss wird die Verdünnung durch das vorbeigepumpte Blut und die daraus resultierende Vermischung mit dem Stoff über die Zeit bestimmt und daraus mathematisch die Strömungsgeschwindigkeit pro Zeit bestimmt. Alternativ kann auch die Sauerstoffkonzentration als Messparameter genutzt werden, da dieser im Lungenkreislauf bekannter Weise physiologisch hinzugegeben wird. Die Bestimmung erfolgt dabei nach dem Fick'schen Prinzip. Goldstandard stellt noch immer die Bestimmung des Schlagvolumens mittels Kontrastmittelinjektion und die aus diesem Volumen und aus der Herzfrequenz abgeleitete Berechnung der beiden Parameter dar.

Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels gibt den Anteil des Blutvolumens in Prozent an, welcher durch die Kontraktion bei jedem Schlag aus dem Herzen in den Kreislauf gepumpt wird. Sie ist demnach als Quotient aus dem Schlagvolumen und dem Enddiastolischen Volumen multipliziert mit 100 (in %) definiert.

Zur Messung der Sauerstoffsättigung wird Blut aus den jeweiligen Abschnitten in eine mit Heparin gespülte Spritze aspiriert und dann die darin enthaltene Sauerstoffsättigung über die Blutgasanalyse bestimmt. Die Messung kann im klinischen Setting auch spektralphotometrisch oder mit Hilfe eines Fiberoptikkatheters mit Oxymeter durchgeführt werden. Entsprechende Parameter sind in Tabelle 5 zur Übersicht gebracht.

Tabelle 5: Nomenklatur und Normwerte von Parametern der Herzleistung und diverser Sättigungen (Parsi und Parsi 2001, Apitz 1998)

Parameter	Bedeutung	Normwert
CO	Cardiac output (Herzminutenvolumen)	4-7 l/min
CI	Cardiac index (Herzindex)	2,5-5 l/min/m ² KOF
Hf	Herzfrequenz	60-100 Schläge/min
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	70%
SO ₂ RA	Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof	65-87%
SO ₂ PA/MVO ₂	Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie	65-87%
SO ₂ Art	Arterielle Sauerstoffsättigung	93-97%

Die Widerstände ergeben sich nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz aus der Differenz der Drücke, die vor und hinter dem jeweiligen System gemessen werden, dividiert durch das Herzminutenvolumen und sind demnach proportional zu den entsprechenden Druckgradienten. Für die in dieser Arbeit thematisierten Widerstände siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Nomenklatur und Normwerte von Parametern des Widerstandes (Hombach 2001)

Parameter	Bedeutung	Normwert
SVR	Peripherer Widerstand im großen Kreislauf	900-1.500 dyn * s * cm ⁻⁵
PVR	Peripherer Widerstand im Lungenkreislauf	70-180 dyn * s * cm ⁻⁵

Es gibt noch viele weitere Parameter, die durch den Herzkatheter bestimmt werden können, jedoch sind hier nur die für diese Arbeit relevanten erläutert. (Davidson und Bonow 2005, Hombach 2001, Parsi und Parsi 2001).

2 Ziele der Arbeit

Am Universitätsklinikum in Jena werden regelmäßig Endomyokardbiopsien von Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion des Herzens entnommen und im Anschluss histologisch und immunhistologisch untersucht und so eine pathogenetische Zuordnung zu den verschiedenen Formen der Myokarditis vorgenommen. Es resultiert eine Einteilung in die nur so zu stellenden Diagnosen der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi), der aktiven Myokarditis (AMC), einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) oder einiger spezieller Sonderformen. Unter der Leitung von PD Dr. M. Noutsias wurde in der AG Herzinsuffizienz bereits eine andere Arbeit verfasst, welche sich mit der Charakterisierung dieser Erkrankungen hinsichtlich diverser Untersuchungen, wie der echokardiographischen oder der immunhistologischen, überschauend befasst. Jedoch existiert bisher nur wenig Material zur Beschreibung der mittels des Herzkatheters erhobenen hämodynamischen Parameter im Hinblick auf die Differenzierung der verschiedenen Subtypen.

In dieser Arbeit wurden daher sämtliche hämodynamische Größen, die in Herzkatheteruntersuchungen erhoben worden sind, welche im Rahmen der Biopsie-Entnahme am Universitätsklinikum Jena erfolgten, herausgearbeitet und anhand der histologischen und immunhistologischen Untersuchung klassifiziert. Die erste Fragestellung bezieht sich daher auf die Frage der Verteilung der Diagnosegruppen auf alle biopsierten Patienten. Im Anschluss daran wird die Charakterisierung der einzelnen im Herzkatheter zu erhebenden hämodynamischen Parameter wie der Drücke im rechten und linken Ventrikel während der verschiedenen Herzaktionen und auch jenen im rechten Vorhof und der Pulmonalarterie vorgenommen. Auch die Ejektionsfraktion und die in den verschiedenen Räumen des Herzens zu messenden Sauerstoffsättigungen sowie die Widerstände im großen und kleinen Kreislauf stehen im Mittelpunkt der Untersuchung. Ziel ist daher eine Darstellung der untersuchten hämodynamischen Parameter in Abhängigkeit der histopathologisch definierten Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe und die Beantwortung der Frage, inwiefern der ermittelte Wert als charakteristisch für die spezifische Entität anzusehen ist.

3 Methodik

Das Patientenkollektiv, von welchem die in dieser retrospektiven, monozentrischen Arbeit ausgewerteten Daten stammen, umfasst alle Patienten, die zwischen dem 10. Januar 2004 und dem 15. September 2016 einer Herzkatheteruntersuchung mit Entnahme von Biopsiematerial aus dem Herzmuskel unterzogen worden sind. Zu diesem Zweck wurde von der AG Herzinsuffizienz der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Jena eine Datenbank erstellt. Diese beinhaltet unter anderem die histopathologischen Ergebnisse, auf deren Basis die Zuordnung der Patienten zur jeweiligen Entität ihrer Herzmuskelerkrankung erfolgt ist, sowie auch sämtliche hämodynamischen Parameter, welche während der Herzkatheteruntersuchung erhoben wurden.

Ausgeschlossen wurden im Nachhinein diejenigen Patienten, bei denen keine Zuordnung zu den Gruppen der aktiven Myokarditis, DCM, DCMi oder einer Amyloidose möglich war. Für die Zuordnung zur inflammatorischen Kardiomyopathie wurde der Nachweis von über 10 CD3-positiven und 20 CD68-positiven Zellen pro mm² vorausgesetzt.

Daraus ergibt sich schlussendlich die in Tabelle 7 sowie Abbildung 4 angegebene Gesamtzahl von n=468 Patienten, welche auf diese Weise in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Von denen sind 132 weiblichen und 336 männlichen Geschlechtes. Das mittlere Alter bei Biopsie liegt bei 49,5 Jahren mit einer SD von $\pm 13,4$ Jahren, wobei das Minimum 16 Jahre und das Maximum 86 Jahre beträgt, der Altersmedian erreicht hingegen 50,5 Jahre.

Tabelle 7: Basismerkmale des Patientenkollektivs

Gesamtzahl n der Patienten	468
davon weiblich	132 (28,2%)
davon männlich	336 (71,8%)
Mittleres Alter ± 1 SD gesamt	49,5 a $\pm 13,4$ a
unter den weiblichen Patienten	51,4 a $\pm 13,5$ a
unter den männlichen Patienten	48,8 a $\pm 13,3$ a
Medianes Alter gesamt	50,5 a
unter den weiblichen Patienten	51,2 a
unter den männlichen Patienten	49,8 a

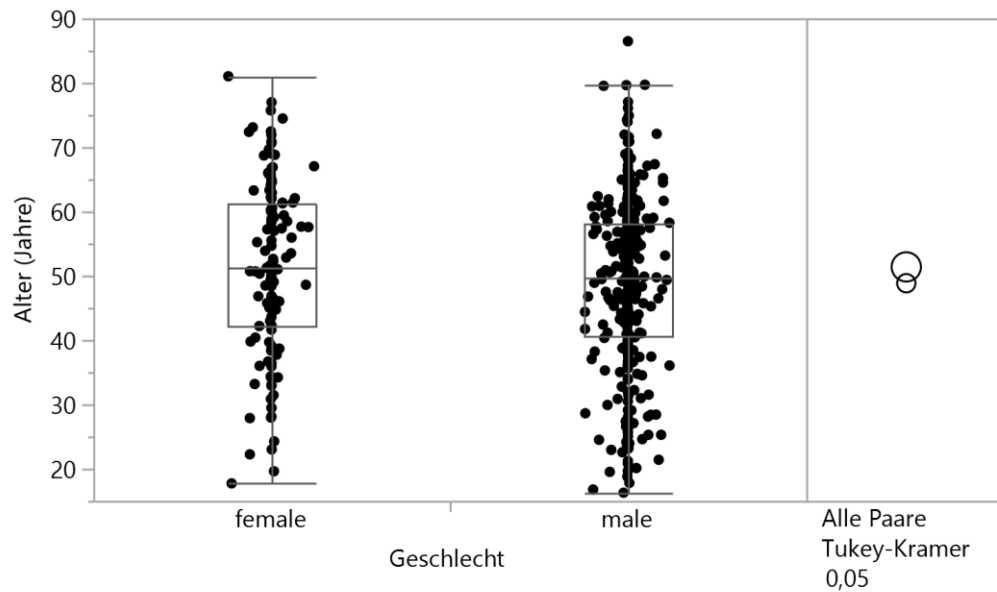


Abbildung 4: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten

Die histopathologische und immunhistologische Beurteilung der Endomyokardbiopsien wurde durch das Institut für Pathologie des Klinikums Darmstadt vorgenommen. Die Herzkatheter wurden alle durch Mitarbeiter der Universitätskardiologie Jena durchgeführt und dokumentiert. Zur Charakterisierung der hämodynamischen Parameter lag das Augenmerk der Arbeit auf nachfolgenden Parametern, welche den Herzkatheterbefunden der entsprechenden Patienten entnommen werden konnten: LVEF, CO, CI, Hf, RRsys, RRdiast, RRmean, LVEDP, RA, RVsys, RVdiast, RVEDP, PAsys, PAdiast, PAmean, PCWP, TPG, DPG, SO₂ RA, SO₂ PA, SO₂ Art, SVR und PCR.

Zur statistischen Auswertung fand JMP in der Version 13.0.0 für Windows Anwendung. Die Verteilung nominaler und stetiger Daten wurde anhand von Verteilungskurven dargestellt und ihre relativen Häufigkeiten in Prozent angegeben. Für stetige Daten, die in Abhängigkeit von nominalen ausgewertet werden sollten, wurde eine einfaktorielle Analyse durchgeführt und die Ergebnisse grafisch als Boxplot sowie tabellarisch als Median und Quantilenbereiche angegeben. Auch die Mittelwerte wurden aufgeführt. Diese konnten mit Hilfe des Tukey-Kramer HSD mit ihrer jeweiligen Differenz, Standardfehlerdifferenz, dem Konfidenzintervall und dem p-Wert zwischen den nominalen Gruppen, welche in ihrer Größe ungleich groß waren, paarweise verglichen werden. Die Korrelationen wurden mit einem $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der EMB

Der Beurteilung der hämodynamischen Parameter lag die Einteilung des Patientenkollektives in die Gruppen der inflammatorischen Kardiomyopathie, ihrer Untergruppe der aktiven Myokarditis (AMC) oder zur dilatativen Kardiomyopathie zu Grunde. Auch 25 Amyloidose-Fälle konnten anhand der EMB-Ergebnisse identifiziert werden. Nicht mit in die Auswertung eingeschlossen werden konnten die Daten von 22 Patienten, bei denen anhand der Befunde keine Zuordnung zu einer der Kategorien möglich war. Diese wurden in der Grafik sowie der Tabelle als nicht definiert (n.d.) aufgeführt. Ein einzelner Fall von Morbus Fabry sowie acht Biopsien aufgrund einer Herztransplantation (HTX) wurden ebenfalls aus der statistischen Analyse ausgeschlossen, da die Anzahl der Fälle zu gering war und damit nicht aussagekräftig wäre bzw. sie thematisch nicht passend war.

Es ergibt sich daher die in Abbildung 5 grafisch dargestellte Zusammensetzung.

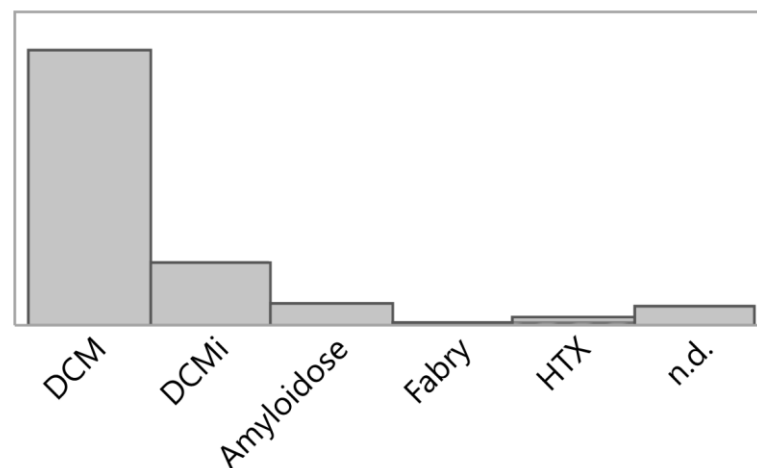


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Einteilung des Patientenkollektivs anhand der EMB-Ergebnisse

In Tabelle 8 ist die Aufteilung in die Diagnosegruppen noch einmal numerisch dargestellt.

Tabelle 8: Aufteilung in die Gruppen nach Zuordnung durch Biopsie

Zuordnung nach Biopsie	Anzahl	Häufigkeit (%)	Einschluss in statistische Auswertung
<i>DCM</i>	363	72,75	<i>Ja</i>
<i>DCMi</i>	56	11,22	<i>Ja</i>
<i>AMC</i>	24	4,81	<i>Ja</i>
<i>Amyloidose</i>	25	5,01	<i>Ja</i>
<i>HTX</i>	8	1,60	<i>Nein</i>
<i>Morbus Fabry</i>	1	0,20	<i>Nein</i>
<i>n.d.</i>	22	4,41	<i>Nein</i>
<i>Summe (gesamt)</i>	499		
<i>Summe (Einschluss in Statistik)</i>	468		

Eingeschlossen in die Auswertung wurden somit insgesamt 468 Patienten, von denen sich bei 363 die Diagnose einer DCM, bei 56 eine DCMi, bei 24 eine AMC und bei 25 eine Amyloidose ergaben.

4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die LVEF der Patienten mit DCM lag im Median bei 31,5% (Interquartilsabstand (IQR) 22,3%-44%), der Mittelwert betrug 35%. Als DCMi klassifizierte Patienten wiesen im Median 31% mit einem IQR zwischen 19% und 47% und einem Mittelwert von 33,9% auf. Auch bei der AMC ließ sich im Mittel eine LVEF von 40,0% bei einem Median von 37% (IQR 28%-49%) ermitteln. Die EMB-gesicherten Amyloidose-Fälle hingegen zeigten eine LVEF von 64% im Median mit einem IQR von 51,8% bis 77% und einem Mittelwert von 64,4%. Vergleiche hierzu Tabelle 9.

Tabelle 9: Median und Quantilenbericht der LVEF (%) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	5	17	22,25	31,5	44	59	84
2 DCMi	6	15,4	19	31	47	64,4	74
3 AMC	19	21	28	37	49	66,6	78
4 Amyloidose	39	45,3	51,75	64	77	82,8	90

Auch anhand des Tukey-Kramer-Tests ließ sich in Abbildung 6 bereits grafisch ein deutlich signifikanter Unterschied der Amyloidose-Patienten bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Vergleich zu den anderen drei Gruppe erkennen.

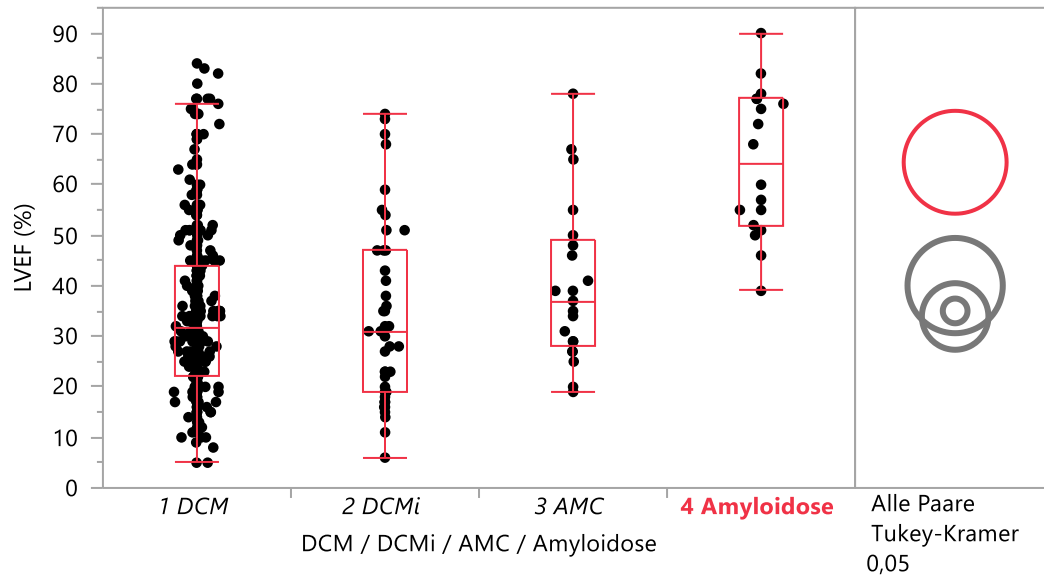


Abbildung 6: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der LVEF nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Dieser zeigte sich auch in einem p-Wert von $<0,0001$ in der Differenz zwischen der LVEF der Amyloidose-Fällen zu derer von DCM, DCMi und AMC in der Liste der sortierten Differenzen in Tabelle 10. Die anderen 3 Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 10: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der LVEF (%) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehle- rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
4 Amyloidose	2 DCMi	30,514	4,700	18,39	42,64	$<0,0001^*$	
4 Amyloidose	1 DCM	29,416	4,058	18,94	39,89	$<0,0001^*$	
4 Amyloidose	3 AMC	24,397	5,378	10,52	38,27	$<0,0001^*$	
3 AMC	2 DCMi	6,117	4,457	-5,38	17,62	0,517	
3 AMC	1 DCM	5,019	3,774	-4,72	14,76	0,545	
1 DCM	2 DCMi	1,099	2,723	-5,93	8,13	0,978	

4.3 Herzminutenvolumen

Bezüglich des Herzminutenvolumens ergab sich für die DCM ein Mittelwert von 4,5 l/min, während der Median bei 4,4 l/min mit einem Interquartilsabstand, der von 3,5 l/min bis 5,2 l/min reichte. Auch der CO der als inflammatorische Kardiomyopathie klassifizierten Patienten befand sich im Mittel bei 4,8 l/min mit einem Median von 4,4 l/min (IQR 3,8-4,4 l/min). Bei den Patienten mit aktiver Myokarditis ergab sich der Median des Herzminutenvolumens bei 4,7 l/min mit einem IQR zwischen 3,6 und 5,6 l/min und einem Mittelwert von 4,5 l/min. Der CO bei Amyloidose-Patienten hingegen lag bei 4,4 l/min im Mittel und wies einen Median von 3,9 l/min auf (IQR 3,1-4,8 l/min). Die Quantilenbereiche sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Tabelle 11: Median und Quantilenbericht des CO ($\frac{l}{min}$) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	1,8	2,7	3,5075	4,395	5,1625	6,5	10,9
2 DCMi	2,29	3	3,8175	4,355	5,4975	7,39	9,67
3 AMC	0,92	2,02	3,575	4,65	5,55	6,58	6,85
4 Amyloidose	2,7	2,77	3,125	3,9	4,775	8,275	8,8

Der in Abbildung 7 dargestellte Boxplot mitsamt des Tukey-Kramer-Tests zeigt, dass die Gruppen sich hinsichtlich des CO nicht signifikant unterscheiden.

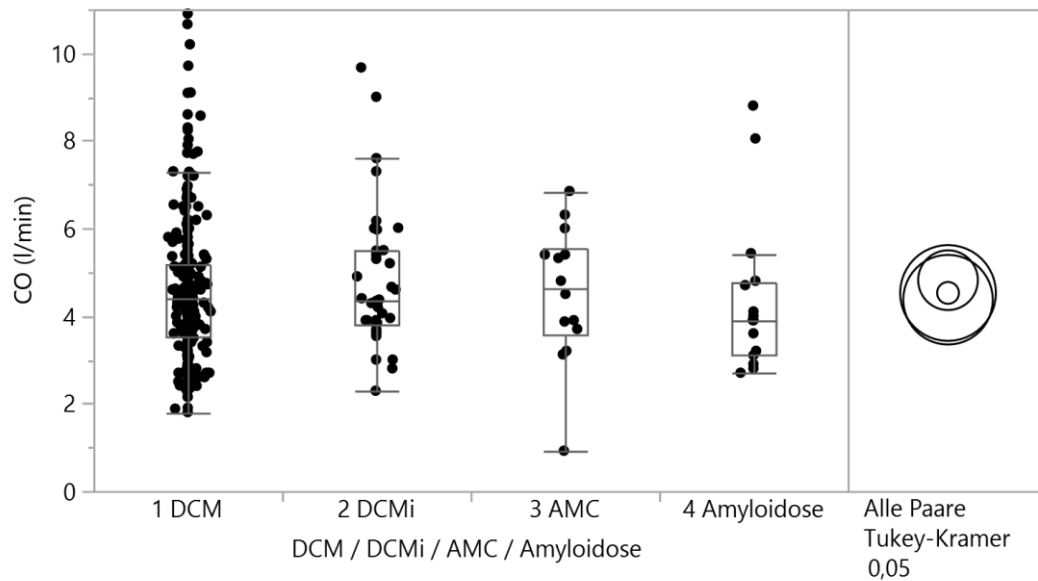


Abbildung 7: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des CO nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Tabelle 12 bestätigt die oben bereits beschriebene nicht vorliegende Signifikanz der zwischen den Gruppen liegenden Differenzen des Herzminutenvolumens, da p mit Werten zwischen 1,0 und 0,73 in jeder der sechs Kombinationen weit größer als 5% war.

Tabelle 12: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des CO ($\frac{l}{min}$) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehlerdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
2 DCMi	4 Amyloidose	0,446	0,476	-0,78	1,68	0,785	
2 DCMi	3 AMC	0,293	0,499	-1,00	1,58	0,936	
2 DCMi	1 DCM	0,290	0,281	-0,44	1,02	0,731	
1 DCM	4 Amyloidose	0,156	0,408	-0,90	1,21	0,981	
3 AMC	4 Amyloidose	0,153	0,580	-1,35	1,65	0,994	
1 DCM	3 AMC	0,003	0,435	-1,12	1,12	1,000	

4.4 Herzindex

Für den Herzindex ergaben sich die in Tabelle 13 aufgelisteten Mediane und Quantilen. Bei den als DCM klassifizierten Patienten errechnete sich ein Median von 2,19 l/min/m² mit einem IQR von 1,81 bis 2,66 l/min/m² und einem Mittelwert von 2,31 l/min/m². In der Gruppe der DCMi resultierte ein Mittel von 2,45 l/min/m² bei einem Median von ebenfalls 2,19 l/min/m² (IQR 1,8-2,82 l/min/m²). Der CI der untersuchten aktiven Myokarditiden mit-

telte sich auf 2,24 l/min/m², es zeigte sich ein Median von 2,35 l/min/m² mit einem Interquartilsabstand zwischen 1,89 und 2,68 l/min/m². Der Median der Amyloidose-Fälle fand sich bei 2,07 l/min/m² (IQR 1,69-2,57 l/min/m²) mit einem Mittelwert von 2,27 l/min/m².

Tabelle 13: Median und Quantilenbericht des CI ($\frac{l}{min \cdot m^2}$) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	1,12	1,496	1,81	2,19	2,66	3,175	5,77
2 DCMi	1,27	1,638	1,8	2,19	2,82	3,494	5,73
3 AMC	0,44	0,895	1,8875	2,35	2,6775	3,155	3,44
4 Amyloidose	1,4	1,477	1,685	2,065	2,5725	3,943	4,86

Nach Tukey-Kramer unterschieden sich die Ergebnisse bezüglich des Herzindex zwischen den Diagnosegruppen nicht signifikant, wie man in Abbildung 8 sehen kann.

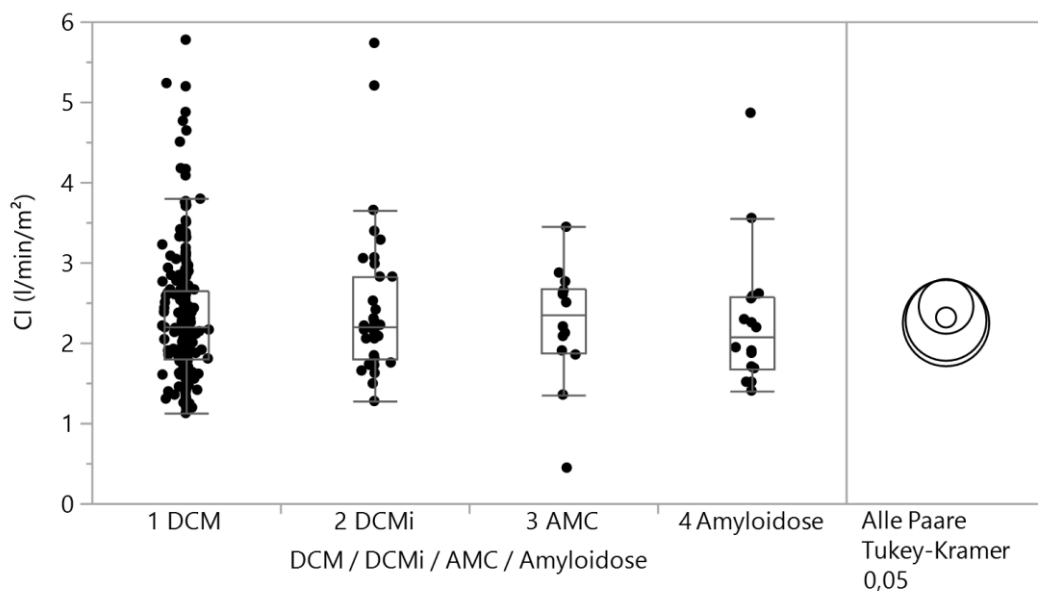


Abbildung 8: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des CI nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Die p-Werte hierzu finden sich in Tabelle 14 und spiegeln eben jenen Sachverhalt durch ihre Zahlenwerte zwischen 0,76 und 1,00 wider.

Tabelle 14: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des CI ($\frac{l}{\min \cdot m^2}$) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehlerdiff.	KI unten	KI oben	p- Wert	
2 DCMi	3 AMC	0,207	0,247	-0,43	0,84	0,836	
2 DCMi	4 Amyloidose	0,174	0,235	-0,43	0,78	0,881	
2 DCMi	1 DCM	0,138	0,140	-0,22	0,50	0,759	
1 DCM	3 AMC	0,069	0,214	-0,48	0,62	0,988	
1 DCM	4 Amyloidose	0,036	0,201	-0,48	0,56	0,998	
4 Amyloidose	3 AMC	0,033	0,285	-0,70	0,77	0,999	

4.5 Herzfrequenz

Hinsichtlich der Hf ergab sich für die dilatative Kardiomyopathie ein Mittelwert von 80/min, der Median lag bei 79 Schlägen in der Minute (IQR 70-89/min). Die DCMi mittelte sich zu einer Frequenz von 83/min, der Median war dabei 82/min mit einem Interquartilsabstand zwischen 66 und 97/min. Bei der aktiven Myokarditis war die am häufigsten beobachtete Herzfrequenz jene bei 92/min, wobei die Hälfte aller Messwerte zwischen 78 und 104/min angesiedelt waren, der Mittelwert betrug 91/min. Als Amyloidose klassifizierte Patienten wiesen im Mittel eine Hf von 81 Schläge in der Minute auf, der Median lag bei 78/min mit einem IQR von 71 bis 89/min, wie in Tabelle 15 deutlich wird.

Tabelle 15: Median und Quantilenbericht der Hf ($\frac{1}{\min}$) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	47	60	69,5	79	89	99	147
2 DCMi	52	53	66	82	97	112	120
3 AMC	72	72,3	78	92	103,5	106,8	107
4 Amyloidose	68	68,6	71	77,5	89,25	102,1	106

In der grafischen Darstellung des Tukey-Kramer-Tests in Abbildung 9 erkennt man, dass sich die Herzfrequenzen zwischen allen vier Gruppen nicht signifikant unterschieden.

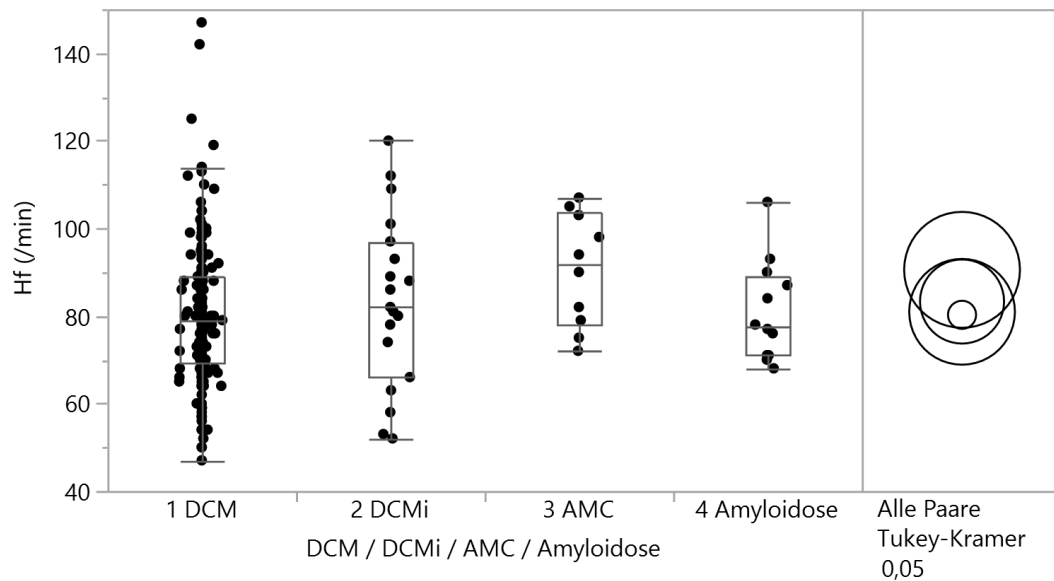


Abbildung 9: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der Hf nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Auch die Tabelle 16 mit ihren p-Werten zwischen 20,9 und 99,9% besagt, dass sich die einzelnen Gruppen hinsichtlich ihrer Herzfrequenz nicht signifikant unterschieden haben, wenn man die Grenze bei $p < 0,05$ ansetzt. Der Unterschied zwischen der AMC und der DCM wies jedoch ein p von immerhin nur 0,209 auf.

Tabelle 16: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der Hf ($\frac{1}{min}$) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehle rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	1 DCM	10,275	5,259	-3,35	23,90	0,209	
3 AMC	4 Amyloidose	9,583	6,918	-8,34	27,50	0,510	
3 AMC	2 DCMi	7,237	6,313	-9,11	23,59	0,661	
2 DCMi	1 DCM	3,038	3,910	-7,09	13,17	0,865	
2 DCMi	4 Amyloidose	2,346	5,958	-13,09	17,78	0,979	
4 Amyloidose	1 DCM	0,692	4,827	-11,81	13,19	0,999	

4.6 Invasiv bestimmter arterieller systolischer Blutdruck

Wie in Tabelle 17 dargestellt, lag der Median des arteriellen Blutdrucks bei als DCM klassifizierten Patienten bei 120 mmHg mit einem Interquartilsabstand von 106 bis 139 mmHg, der Mittelwert betrug 124 mmHg. Die DCMi hingegen wies einen mittleren Wert um die 116 mmHg bei einem Median von 115 mmHg (IQR 102-133 mmHg) auf. AMC-Fälle ließen einen Median von 128 mmHg und einen dazugehörigen IQR zwischen

106 und 145 mmHg errechnen, wobei der Mittelwert dieser Fälle 127 mmHg betrug. Bei der Amyloidose ergab sich 116 mmHg als häufigster gemessener Druck (IQR 102 bis 138 mmHg) mit einem arithmetischen Mittel von 119 mmHg.

Tabelle 17: Median und Quantilenbericht des RRsys (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	75	93	105,75	120	139,25	160	204
2 DCMi	82	89,2	101,75	115	133	142,9	159
3 AMC	96	98,6	106,25	127,5	145	158,5	172
4 Amyloidose	85	88,4	101,5	116	137,5	150	154

Im Boxplot der Abbildung 10 werden eben dargestellte Quantilenbereiche nochmals grafisch veranschaulicht, während die gleichzeitig abgebildete Analyse nach Tukey-Kramer bereits zeigt, dass die gemessenen Differenzen zwischen den systolischen Blutdruckwerten der AMC, DCM, DCMi und der Amyloidose nicht signifikant waren.

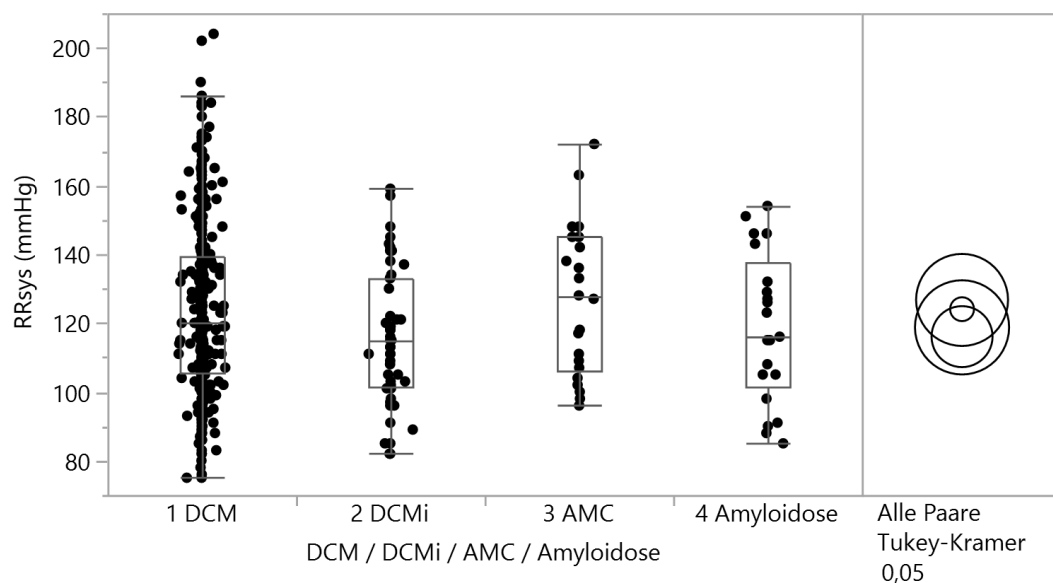


Abbildung 10: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RRsys nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Der RRsys der AMC und der DCMi wiesen mit einem p von 0,318 eine Differenz von 11 mmHg auf, während die DCM und die DCMi sich sogar mit einem p-Wert von 13,7% um etwa 8 mmHg unterschieden. Dennoch war kein p kleiner der angedachten 5%-Grenze. Es bestätigte sich anhand der Tabelle 18 die bereits genannte fehlende Signifikanz.

Tabelle 18: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RRsys (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehler- diff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	2 DCMi	10,661	6,221	-5,39	26,71	0,318	
1 DCM	2 DCMi	7,973	3,693	-1,55	17,50	0,137	
3 AMC	4 Amyloidose	7,968	7,418	-11,17	27,10	0,706	
1 DCM	4 Amyloidose	5,280	5,474	-8,84	19,40	0,770	
4 Amyloidose	2 DCMi	2,694	6,323	-13,62	19,00	0,974	
3 AMC	1 DCM	2,688	5,356	-11,13	16,50	0,959	

4.7 Invasiv bestimmter arterieller diastolischer Blutdruck

Im Mittel betrug der diastolische arteriell gemessene Blutdruck bei der DCM 76 mmHg, der Median lag bei 74 mmHg (IQR 66 bis 85 mmHg). Bei den als DCMi klassifizierten konnte ein Mittelwert von 73 mmHg für den RRdiast gemessen werden und ein Median bei 72 mmHg, während die Hälfte aller Messwerte im Bereich zwischen 63 und 82 mmHg aufzufinden waren. Die aktive Myokarditis ergab einen Median von 73 mmHg mit IQR von 66 bis 80 mmHg, bei einem Mittelwert von 75 mmHg. Für die Amyloidose errechnete sich der Mittelwert als 71 mmHg, wobei der am häufigsten zu beobachtende 69 mmHg (IQR 63-82 mmHg) war. Die Quantilenbereiche sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Median und Quantilenbericht des RRdiast (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	39	58	66	74	85	94,6	125
2 DCMi	52	58	63	72	82,25	92,8	107
3 AMC	58	61,6	65,75	72,5	80,25	99,9	103
4 Amyloidose	41	56,2	62,5	69	81,5	90	95

Hinsichtlich der RRdiast ließ sich laut dem in Abbildung 11 abgebildeten Tukey-Kramer-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen bioptisch ermittelten Diagnosen feststellen.

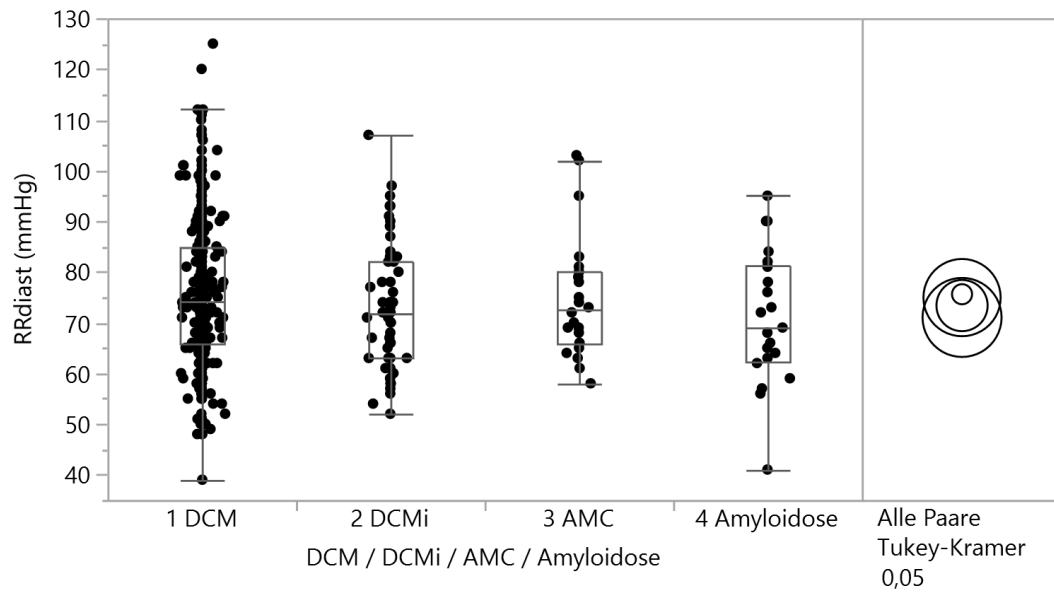


Abbildung 11: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RRdiast nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Zwischen den arteriell gemessenen diastolischen Blutdrücken von DCM und Amyloidose konnte mit einem p von 45,8% eine Differenz von 4,6 mmHg festgestellt werden. Die anderen Gruppen wiesen jeweils einen p-Wert größer 0,721 auf, eine Signifikanz lag daher nirgends vor (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RRdiast (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Differenz	Std.-Fehler-diff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
1 DCM	4 Amyloidose	4,579	3,120	-3,47	12,63	0,458	
3 AMC	4 Amyloidose	3,909	4,227	-6,99	14,81	0,792	
2 DCMi	4 Amyloidose	2,340	3,603	-6,95	11,63	0,916	
1 DCM	2 DCMi	2,239	2,105	-3,19	7,67	0,712	
3 AMC	2 DCMi	1,569	3,544	-7,57	10,71	0,971	
1 DCM	3 AMC	0,700	3,053	-7,20	8,54	0,996	

4.8 Invasiv bestimmter arterieller Mitteldruck

Der arterielle Mitteldruck hatte seinen Median, wie in Tabelle 21 zu sehen, bei der DCM bei 93 mmHg (IQR 81 bis 106 mmHg) mit einem arithmetischen Mittel von 94 mmHg. Bei den als DCMi klassifizierten Patienten ließ sich im Mittel ein Wert von 90 mmHg errechnen,

wobei der Median mit 89 mmHg anzugeben war, die Hälfte der Werte lag im Bereich zwischen 81 und 101 mmHg. Für die aktive Myokarditis ergab sich 93 mmHg als das häufigste Messergebnis (IQR 86-106 mmHg) und der Mittelwert lag bei 95 mmHg. Die als Amyloidose eingeordneten Fälle zeigten einen Median von 89 mmHg mit einem Interquartilsabstand von 79 bis 102 mmHg auf, das arithmetische Mittel betrug 89 mmHg.

Tabelle 21: Median und Quantilenbericht des RRmean (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	56	73	81	93	106	116,6	145
2 DCMi	56	72,1	80,75	88,5	101	112	118
3 AMC	74	74,6	85,75	92,5	105,5	116,1	132
4 Amyloidose	55	69	78,5	89	102	112,3	115

Abbildung 12 zeigt anhand des Tukey-Kramer-Tests, dass RRmean sich zwischen den 4 verschiedenen Gruppen nicht signifikant unterscheidet.

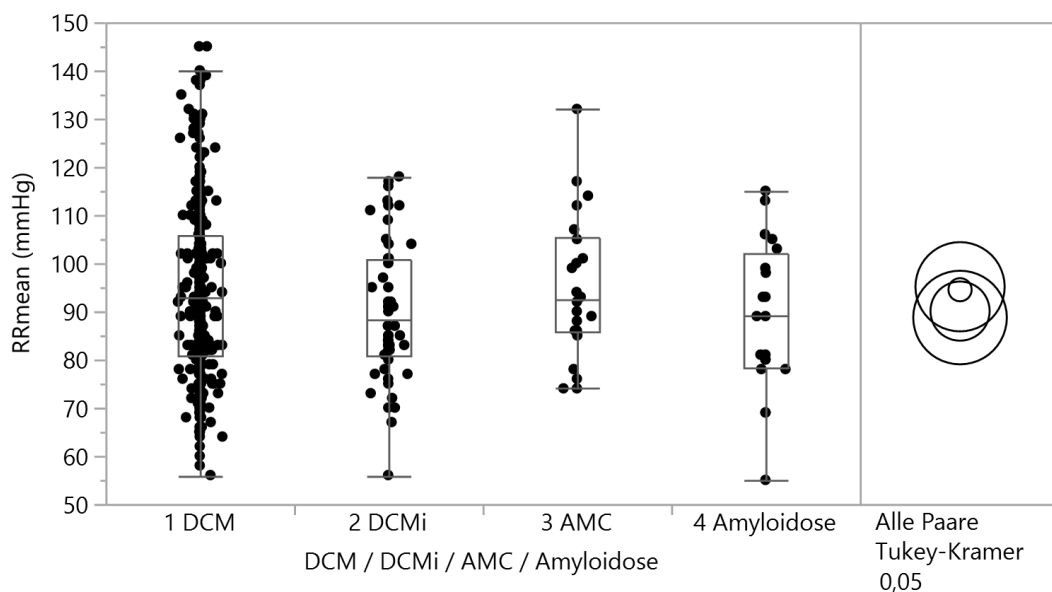


Abbildung 12: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RRmean nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

DCM und DCMi wiesen eine Differenz von 4,4 mmHg auf, DCM und Amyloidose sogar 5,8 mmHg. Keines der Ergebnisse war jedoch signifikant, da der p-Wert für keine der Differenzen geringer als 0,308 wurde.

Tabelle 22: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RRmean (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehler- diff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	4 Amyloidose	6,391	5,205	-7,04	19,82	0,610	
1 DCM	4 Amyloidose	5,777	3,882	-4,24	15,79	0,446	
3 AMC	2 DCMi	5,051	4,310	-6,07	16,17	0,645	
1 DCM	2 DCMi	4,437	2,560	-2,17	11,04	0,308	
2 DCMi	4 Amyloidose	1,340	4,457	-10,16	12,84	0,991	
3 AMC	1 DCM	0,614	3,712	-8,96	10,19	0,998	

4.9 Systolischer Druck im linken Ventrikel

Während das arithmetische Mittel aller in die Gruppe der DCM gehörigen Patienten bei 125 mmHg lag, ergab sich ein Median von 123 mmHg mit Interquartilsabstand von 107 bis 143 mmHg. Bei der inflammatorischen Kardiomyopathie konnte, wie auch in Tabelle 23 zu sehen ist, am häufigsten ein Messwert von 116 mmHg erzielt werden (IQR 102-133 mmHg), wobei die Werte sich rechnerisch auf ein Mittel von 117 mmHg bringen ließen. Für die AMC-Fälle konnte ein Median von 123 mmHg festgestellt werden, 50% aller Werte befanden sich im Bereich zwischen 109 und 132 mmHg, der Mittelwert betrug 124 mmHg. Unter den Amyloidose-Patienten konnte ein Mittelwert des im linken Ventrikel gemessenen systolischen Druckes von 118 mmHg und ein Median bei 120 mmHg (IQR 102-137 mmHg) ermittelt werden.

Tabelle 23: Median und Quantilenbericht des LVsys (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	73	93	106,5	123	143	161	205
2 DCMi	72	86,5	101,5	115,5	132,5	147,5	161
3 AMC	98	101,1	109	123	131,75	152,9	171
4 Amyloidose	73	83	102	120	136,5	141,8	160

Durch Abbildung 13 wird anhand des graphisch dargestellten Tukey-Kramer-Tests deutlich, dass die vier Gruppen sich hinsichtlich ihrer LVsys nicht signifikant voneinander unterscheiden.

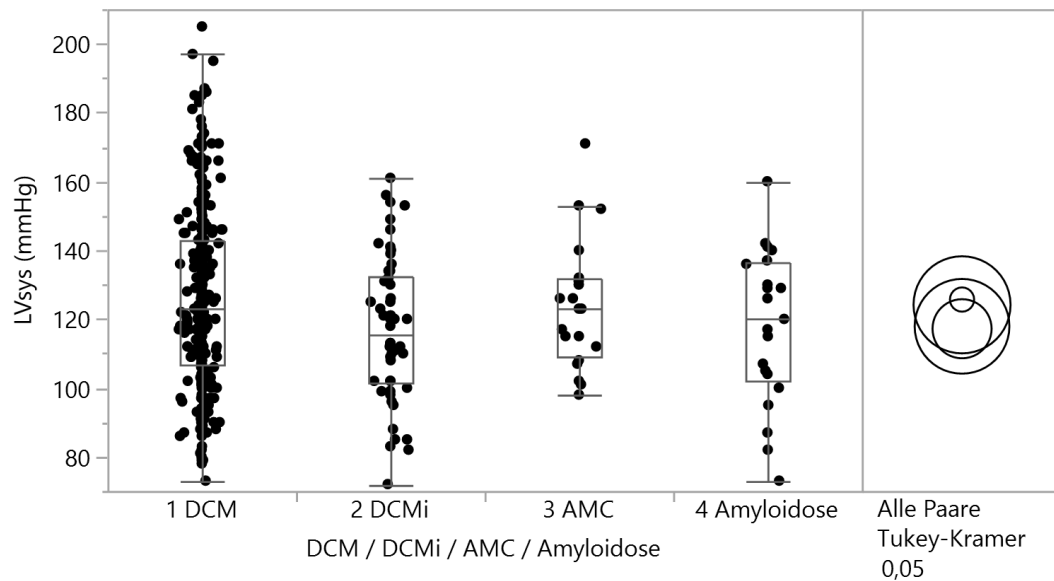


Abbildung 13: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des LVsys nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Der systolische linksventrikuläre Druck aller DCM-Fälle war mit einem p von 0,087 um 8,4 mmHg höher als bei denen mit DCMi. Mit einem p -Wert von 0,493 ergab sich zwischen den DCM und den Amyloidosen eine Differenz bezüglich ihres LVsys von 7,8 mmHg. Alle anderen Kombinationen der Diagnosegruppen miteinander erreichten nur eine p von mindestens 0,699 (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des LVsys (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehle- rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
1 DCM	2 DCMi	8,484	3,598	-0,80	17,77	0,087	
1 DCM	4 Amyloidose	7,775	5,511	-6,44	21,99	0,493	
3 AMC	2 DCMi	6,952	6,404	-9,57	23,47	0,699	
3 AMC	4 Amyloidose	6,243	7,644	-13,48	25,96	0,847	
1 DCM	3 AMC	1,532	5,638	-13,01	16,08	0,993	
4 Amyloidose	2 DCMi	0,709	6,292	-15,52	16,94	1,000	

4.10 Diastolischer Druck im linken Ventrikel

Für den LVdiast ließ sich ein Median von 6 mmHg für die DCM-Fälle mit einem Interquartilsabstand zwischen 1 und 12 mmHg ermitteln, während der Mittelwert 6,9 mmHg betrug. Bei den Patienten mit DCMi mittelte sich der Druck auf 6,0 mmHg mit einem Median von 6,5 mmHg (IQR 1-11 mmHg). Für die aktive Myokarditis konnte ein arithmetisches Mittel

von 8,1 mmHg und ein Median bei 6 mmHg gefunden werden, während 50% der Messwerte im Bereich von 3 bis 12,5 mmHg angesiedelt waren. Bei den als Amyloidose klassifizierten Fällen wurde 11 mmHg am häufigsten gemessen (IQR 5,5-17,5 mmHg), das arithmetische Mittel ergab hierbei 11,2 mmHg. Der Quantilenbereich dazu ist in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Median und Quantilenbericht des LVdiast (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	-29	-5	1	6	12	18	42
2 DCMi	-14	-3	1	6,5	11	13,5	26
3 AMC	-8	0,2	3	6	12,5	25,7	30
4 Amyloidose	-9	-2,4	5,5	11	17,5	27	29

Abbildung 14 stellt die Messwerte, den einzelnen Gruppen zugeteilt, grafisch als Boxplot dar. Die auf der rechten Seite veranschaulichte Tukey-Kramer-Analyse besagt, dass zwischen der DCM, DCMi, AMC und der Amyloidose keine signifikanten Unterschiede in den während der Diastole des linken Ventrikels gemessenen Druckwerten bestanden.

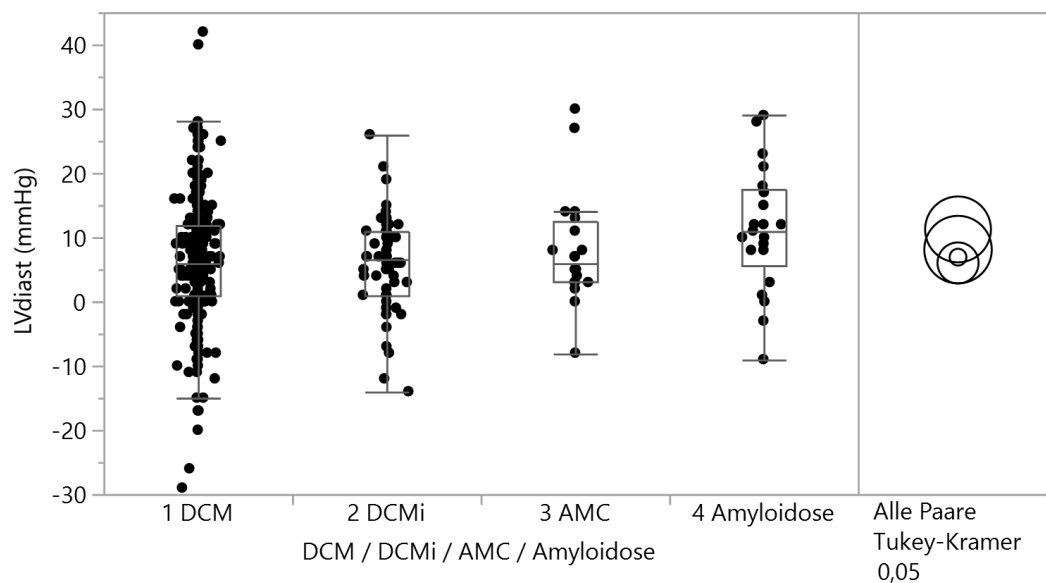


Abbildung 14: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des LVdiast nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Zwischen der Amyloidose und der inflammatorischen Kardiomyopathie konnte eine Differenz von 5,2 mmHg mit einem p von 0,117 bestimmt werden. Im Bezug zur dilatativen Kar-

diomyopathie wies sie einen Abstand von 4,3 mmHg auf, hierbei mit p von 0,154. Alle anderen Differenzen in Tabelle 26 sind mit einem p-Wert von mindestens 0,688 uninteressant. Keiner der Werte ist als statistisch signifikant anzusehen gewesen.

Tabelle 26: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des LVdiast (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle- rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
4 Amyloidose	2 DCMi	5,228	2,344	-0,82	11,28	0,117	
4 Amyloidose	1 DCM	4,315	2,053	-0,98	9,61	0,154	
4 Amyloidose	3 AMC	3,140	2,848	-4,21	10,49	0,688	
3 AMC	2 DCMi	2,087	2,386	-4,07	8,24	0,818	
3 AMC	1 DCM	1,175	2,101	-4,25	6,59	0,944	
1 DCM	2 DCMi	0,912	1,341	-2,55	4,37	0,905	

4.11 Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel

Für den LVEDP ergab sich bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ein Mittelwert von 22,1 mmHg, der am häufigsten gemessene Wert lag bei 22 mmHg (IQR 14-30 mmHg). Die DCMi zeigte hingegen einen Median bei 19 mmHg mit Interquartilsabstand von 15 bis 26,3 mmHg und ein arithmetisches Mittel von 20,1 mmHg. Unter den Fällen mit einer AMC ließ sich ein Median von 28 mmHg mit IQR zwischen 16,8 und 34 mmHg feststellen, während der Mittelwert 25,4 betrug. Bei den Amyloidosen zeigte sich ein Mittel von 22,9 mmHg, der Median lag bei 24 mmHg und die Hälfte aller Messwerte konnte im Bereich zwischen 16,5 und 29,5 mmHg ausgemacht werden, wie auch in Tabelle 27 wiedergegeben ist.

Tabelle 27: Median und Quantilenbericht des LVEDP (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	-4	8	14	22	30	36,8	61
2 DCMi	0	10,5	15	19	26,25	31	40
3 AMC	3	8,6	16,75	28	34	36,9	37
4 Amyloidose	0	10,2	16,5	24	29,5	36,2	37

Der in Abbildung 15 dargestellte Tukey-Kramer-Test macht deutlich, dass sich die im Boxplot dargestellten Messwerte der vier analysierten Gruppen hinsichtlich ihres LVEDP nicht signifikant unterschieden haben.

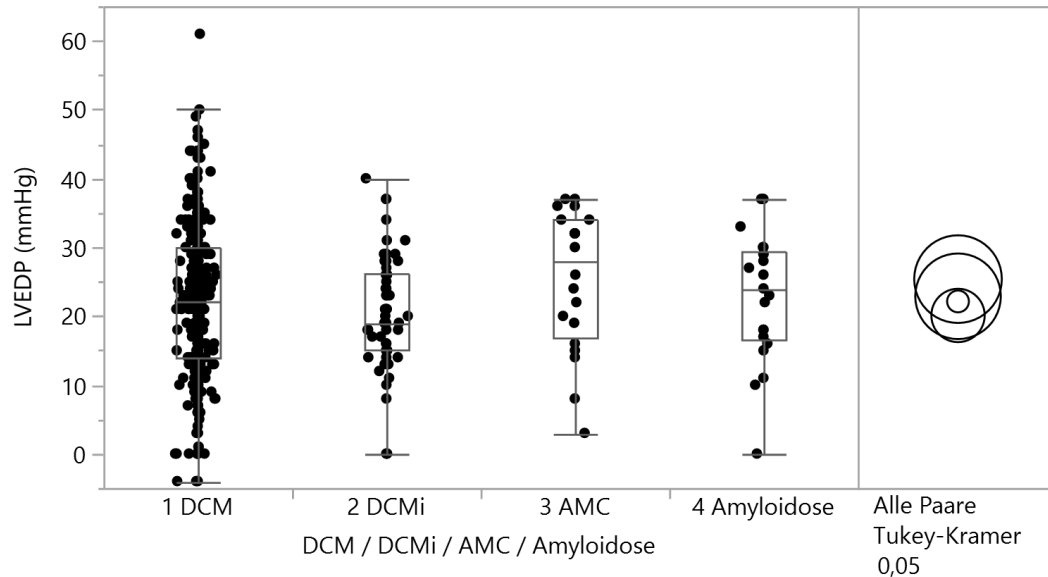


Abbildung 15: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des LVEDP nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Mit p-Werte von 0,263 bzw. 0,582 (s. Tabelle 28) wies die AMC zur DCMi bzw. zur DCM eine Differenz von 5,3 bzw. 3,2 mmHg auf. Alle anderen Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben einen noch höheren p-Wert, wodurch die Differenzen zwischen dem LVEDP der DCM, DCMi, AMC und Amyloidose nicht signifikant waren.

Tabelle 28: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des LVEDP (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehle rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	2 DCMi	5,276	2,892	-2,18	12,74	0,263	
3 AMC	1 DCM	3,238	2,546	-3,33	9,81	0,582	
4 Amyloidose	2 DCMi	2,783	2,841	-4,55	10,11	0,761	
3 AMC	4 Amyloidose	2,493	3,452	-6,41	11,40	0,888	
1 DCM	2 DCMi	2,038	1,625	-2,15	6,23	0,593	
4 Amyloidose	1 DCM	0,745	2,489	-5,67	7,16	0,991	

4.12 Mittlerer Druck im rechten Vorhof

Der mittlere Druck im rechten Vorhof fand bei der DCM seinen arithmetischen Mittelwert aller Patienten bei 10,5 mmHg, während der am häufigsten zu messende Druck bei 9 mmHg (IQR 6-14 mmHg) lag. Bei der DCMi war der Median bei 10 mmHg mit einem Interquartilsabstand zwischen 5 und 15 mmHg zu lokalisieren, der Mittelwert betrug ebenfalls 10,5 mmHg. Bei den als aktive Myokarditis (AMC) klassifizierten Fällen ließ sich ein Median von 12 mmHg ermitteln, wobei 50% aller Messwerte im Bereich zwischen 9 und 19 mmHg aufzufinden waren und die Werte sich auf 13,5 mittelten. Bei der Betrachtung des RA bei Amyloidose konnte man ein arithmetisches Mittel von 15,8 mmHg feststellen, mit dem Median bei 14 mmHg (IQR 8-21 mmHg), wie in Tabelle 29 zu sehen ist.

Tabelle 29: Median und Quantilenbericht des RA (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	1	3	6	9	14	19	37
2 DCMi	1	3,7	5	10	14,75	19,3	37
3 AMC	2	4	9	12	18,5	26,6	31
4 Amyloidose	4	5,2	8,25	14	20,5	34,7	38

Im Tukey-Kramer-Test in Abbildung 16 erkennt man bereits einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Amyloidose und der DCM bezüglich ihrer mittleren Druckwerte im rechten Ventrikel.

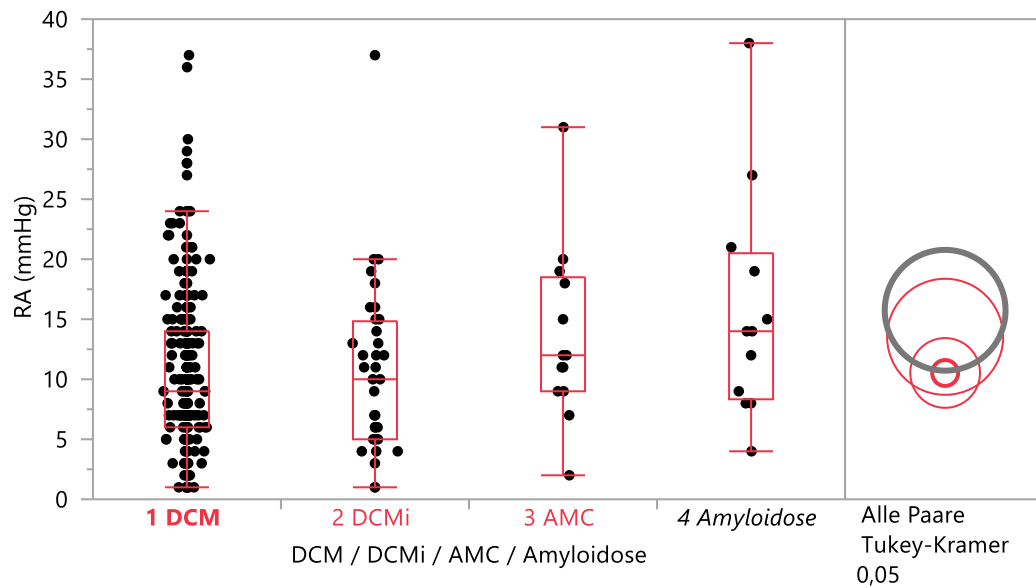


Abbildung 16: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RA nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Dieser bestätigt sich bei einem Blick auf Tabelle 30, in welcher zwischen den Fällen mit Amyloidose und jenen mit einer DCM eine Druckdifferenz von 5,2 mmHg berechnet werden konnte. Diese war mit einem p von 0,045 statistisch signifikant. Die Differenzen des Druckes aller anderen Gruppen untereinander sind nicht signifikant gewesen, wobei zwischen der Amyloidose und der DCMi ein p von 9,6% für eine Differenz von ebenfalls 5,2 mmHg ermittelt werden konnte.

Tabelle 30: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RA(mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehler- diff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
4 Amyloidose	1 DCM	5,225	1,993	0,08	10,37	0,045*	
4 Amyloidose	2 DCMi	5,222	2,250	-0,59	11,03	0,096	
3 AMC	1 DCM	3,014	1,918	-1,94	7,97	0,397	
3 AMC	2 DCMi	3,011	2,184	-2,63	8,65	0,514	
4 Amyloidose	3 AMC	2,212	2,703	-4,77	9,19	0,846	
2 DCMi	1 DCM	0,003	1,200	-3,10	3,10	1,000	

4.13 Systolischer Druck im rechten Ventrikel

Für den RVsys konnte für die DCM, wie in Tabelle 31 dargestellt, ein Median von 44 mmHg mit einem IQR von 33 bis 55 mmHg ermittelt werden, der Mittelwert betrug 45 mmHg. Bei den inflammatorischen Kardiomyopathien errechnete sich das arithmetische Mittel als

44 mmHg, wobei sich der am häufigsten anzutreffende Wert bei 40 mmHg (IQR 34-57 mmHg) ergab. Der systolische rechtsventrikuläre Druck bei der AMC ergab einen Median von 53 mmHg, die Hälfte aller Messwerte befand sich zwischen 46 und 68 mmHg und der Mittelwert betrug 55 mmHg. Bei den Amyloidose-Fällen konnte ein Median von 51 mmHg mit IQR zwischen 44 und 60 mmHg beobachtet werden, während sich der hierfür geltende Mittelwert bei 52 mmHg abzeichnete.

Tabelle 31: Median und Quantilenbericht des RVsys (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	17	28	33	44	55	64,4	87
2 DCMi	26	28,8	34	40	57	69	85
3 AMC	30	34	46	53	68	73,2	74
4 Amyloidose	38	38,6	43,5	51	59,75	72,4	76

In Abbildung 17 ist der dazugehörige Boxplot mit den Medianen der AMC, DCM, DCMi und der Amyloidose abgebildet. Der Tukey-Kramer-Test zeigt keine signifikanten Ergebnisse.

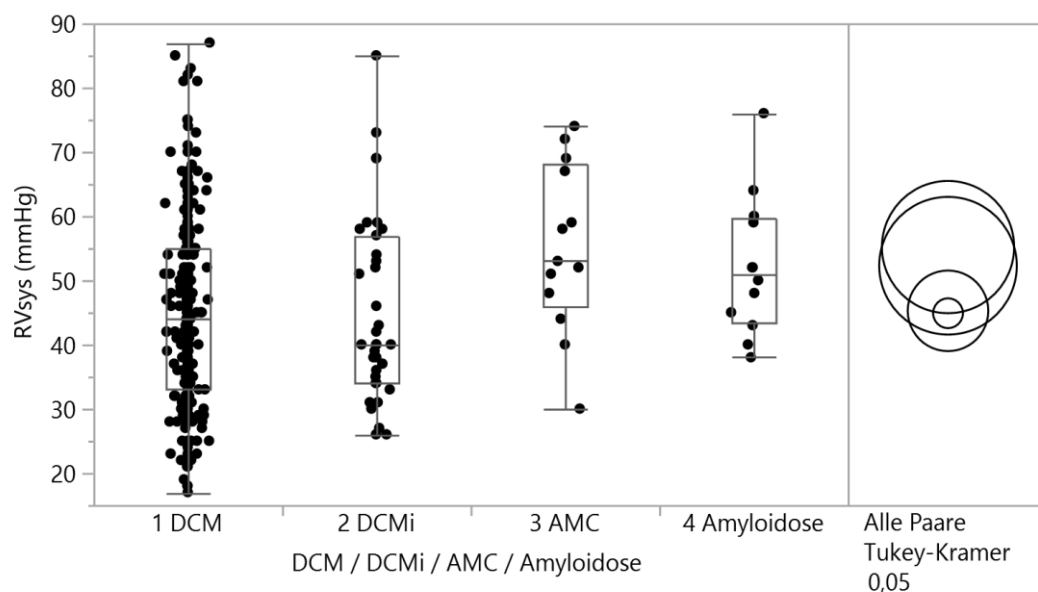


Abbildung 17: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RVsys nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Laut der in Tabelle 32 aufgeführten Ergebnisse unterschieden sich bezüglich des RVsys tatsächlich keine der Gruppen signifikant voneinander. Jedoch lag zwischen den Werten der aktiven Myokarditis und jenen der dilatativen Kardiomyopathie eine Differenz von 10 mmHg vor, welche einen p-Wert von 0,059 aufgewiesen hat. Auch zwischen der AMC und der DCMi ergab sich ein Unterschied von 10 mmHg mit $p=14,7\%$. Die als Amyloidose

klassifizierten Fälle wiesen mit einem p von 0,30 bzw. 0,46 eine Differenz von 7 mmHg zu den Gruppen der DCMi sowie der DCM auf.

Tabelle 32: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RVsys (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehler- diff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	1 DCM	10,299	4,087	-0,26	20,86	0,059	
3 AMC	2 DCMi	9,925	4,669	-2,14	21,99	0,147	
4 Amyloidose	1 DCM	7,395	4,246	-3,57	18,36	0,304	
4 Amyloidose	2 DCMi	7,021	4,809	-5,40	19,44	0,463	
3 AMC	4 Amyloidose	2,904	5,755	-11,96	17,77	0,958	
2 DCMi	1 DCM	0,374	2,591	-6,32	7,07	0,999	

4.14 Diastolischer Druck im rechten Ventrikel

Für die als dilatative Kardiomyopathie klassifizierten Fälle zeigt Tabelle 33 einen Median bei 4 mmHg (IQR zwischen 1 und 9 mmHg), das arithmetische Mittel betrug 5 mmHg. Die DCMi hingegen hat einen Mittelwert von 4 mmHg mit einem Median bei 5 mmHg und einem IQR zwischen 0 und 8 mmHg aufgewiesen. Alle AMC-Patienten mittelten sich hinsichtlich des diastolischen Drucks im rechten Ventrikel zu 7,9 mmHg, während die häufigsten Werte bei 8 mmHg (IQR 4-11 mmHg) anzufinden waren. Bei der Amyloidose konnte ein Median bei 6 mmHg festgestellt werden, die Hälfte der Messwerte lagen im Bereich von 2 bis 12 mmHg und der Mittelwert bei 8 mmHg.

Tabelle 33: Median und Quantilenbericht des RVdiast (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	-10	-2	1	4	9	14	28
2 DCMi	-8	-3,2	0	5	8	10	16
3 AMC	-2	6,66e-16	3,5	8	11	16,6	17
4 Amyloidose	-2	-1,7	2,25	6	11,5	24,1	28

Die Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander, wie durch den Tukey-Kramer-Test in Abbildung 18 grafisch abgebildet ist.

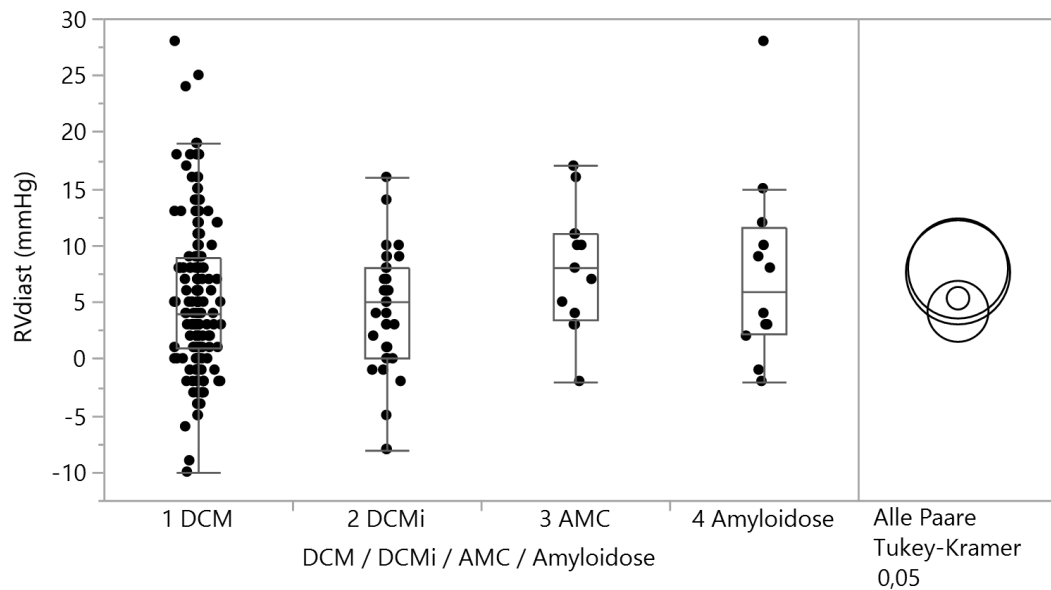


Abbildung 18: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RVdiast nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Auch durch die p-Werte, welche laut Tabelle 34 alle zwischen 0,235 und 0,999 lagen, wird deutlich, dass es keine statistisch signifikante Unterscheidung der RVdiast zwischen den als dilatative Kardiomyopathie, inflammatorische Kardiomyopathie, aktive Myokarditis und Amyloidose klassifizierten Fälle gab. Aufgrund relativ niedriger p-Werte zwischen 0,234 und 0,440 zu nennende Differenzen sind die zwischen AMC und DCMi bzw. DCM von 4 und 3 mmHg und jene zwischen Amyloidose und DCMi von ebenfalls 3 mmHg.

Tabelle 34: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RVdiast (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehler- diff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	2 DCMi	3,780	2,002	-1,39	8,95	0,235	
4 Amyloidose	2 DCMi	3,440	2,062	-1,89	8,77	0,342	
3 AMC	1 DCM	2,625	1,753	-1,90	7,15	0,440	
4 Amyloidose	1 DCM	2,285	1,821	-2,42	6,99	0,592	
1 DCM	2 DCMi	1,155	1,111	-1,71	4,03	0,726	
3 AMC	4 Amyloidose	0,340	2,467	-6,03	6,71	0,999	

4.15 Enddiastolischer Druck im rechten Ventrikel

Die DCM ergab beim RVEDP im Median einen Wert von 9 mmHg (s. Tabelle 35) mit einem IQR zwischen 4 und 14 mmHg, wobei das arithmetische Mittel sich bei 10 mmHg befand.

Für die DCMi-Fälle konnte ein Mittelwert von ebenfalls 10 mmHg bestimmt werden, der Median betrug 8 mmHg, während 50% der Messergebnisse sich zwischen 6 und 15 mmHg eingefunden haben. Das arithmetische Mittel des RVEDP der AMC lag bei 12 mmHg, der hierbei am häufigsten gemessene Wert ist 12 mmHg (IQR 7-16 mmHg). Bei den Amyloidosen hat der Median 14 mit IQR von 8 bis 20 mmHg betragen, während sich die Ergebnisse auf ebenfalls 14 mmHg mittelten.

Tabelle 35: Median und Quantilenbericht des RVEDP (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	-3	1	4	9	14	20	39
2 DCMi	0	1,8	6	8	15	18,8	22
3 AMC	0	0	7	12	16	25,8	29
4 Amyloidose	0	1,8	7,5	13,5	19,5	33,1	37

In Abbildung 19 sind die Quantilenbereiche nochmals, zusammen mit dem Tukey-Kramer-Test abgebildet. Dieser ließ bereits erkennen, dass bei einer Signifikanzgrenze von 0,05 die Unterschiede des RVEDP zwischen den 4 besprochenen Gruppen nicht relevant waren.

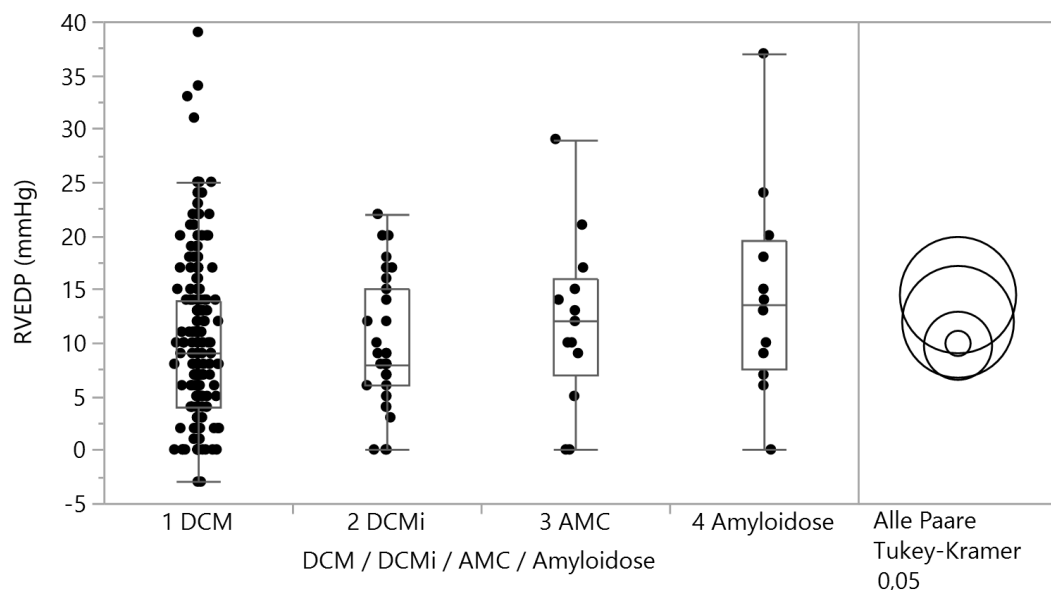


Abbildung 19: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RVEDP nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Die Amyloidose hat in Bezug auf die DCMi und die DCM eine Differenz von 5 mmHg beim RVEDP erbracht, was mit einem p von 0,214 und 0,157 jedoch nicht statistisch signifikant war. Vergleiche hierzu Tabelle 36.

Tabelle 36: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RVEDP (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehler- diff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
4 Amyloidose	2 DCMi	4,731	2,439	-1,57	11,03	0,214	
4 Amyloidose	1 DCM	4,511	2,154	-1,05	10,07	0,157	
4 Amyloidose	3 AMC	2,494	2,919	-5,05	10,03	0,828	
3 AMC	2 DCMi	2,237	2,368	-3,88	8,35	0,781	
3 AMC	1 DCM	2,017	2,073	-3,34	7,37	0,765	
1 DCM	2 DCMi	0,220	1,314	-3,17	3,62	0,998	

4.16 Systolischer Druck in der Pulmonalarterie

Die DCM wies einen Mittelwert des PASys von 45 mmHg und einen Median bei 43 mmHg (IQR 31-57 mmHg) auf. Auch bei der DCMi ergab sich das arithmetische Mittel bei 45 mmHg, der Median lag hier jedoch bei 41 mmHg und der Bereich, in den die Hälfte aller Messwerte fielen, umfasste 33 bis 59 mmHg. Der systolische Druck in der Pulmonalarterie bei als AMC klassifizierten Fällen betrug im Mittel 54 mmHg, der Median lag bei 52 mmHg (IQR 41-70 mmHg). Bei den Amyloidose-Patienten konnte man am häufigsten einen Wert von 53 mmHg für PASys messen, der IQR betrug 43-61 mmHg und der Mittelwert 53 mmHg. Der Quantilenbereich hierfür ist in Tabelle 37 abgebildet.

Tabelle 37: Median und Quantilenbericht des PASys (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	16	26	31	43	57	65	118
2 DCMi	20	26,4	33,25	40,5	58,75	66,2	95
3 AMC	27	28,6	41	52	69,5	75,8	77
4 Amyloidose	33	36,2	43	53	60,5	68,6	73

Der Tukey-Kramer-Test in Abbildung 20 stellt die für die PASys zwischen allen vier Gruppen fehlende Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messwerten dar.

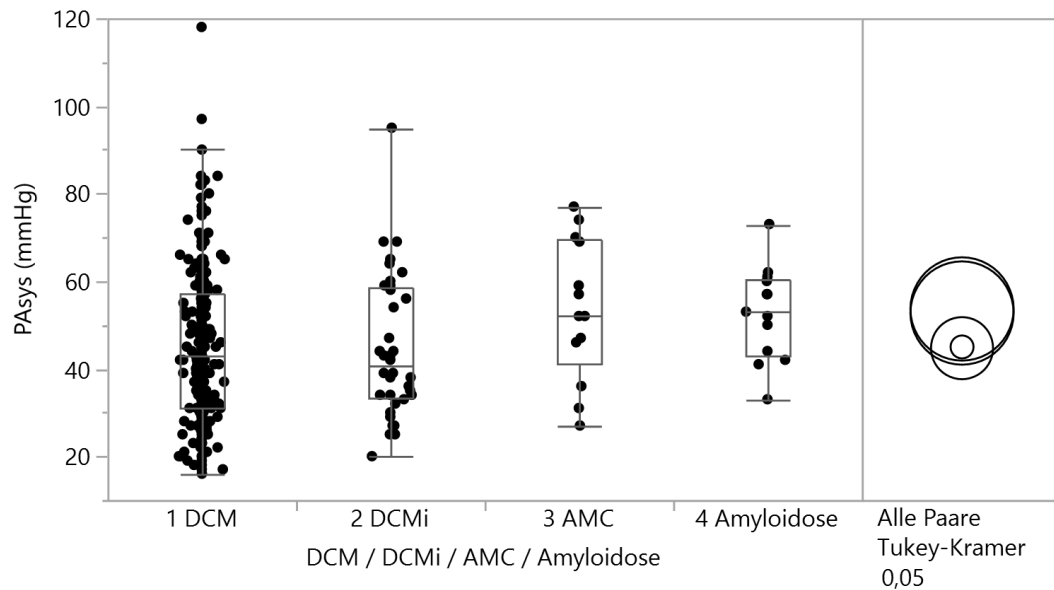


Abbildung 20: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PASys nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

In Tabelle 38 erkennt man anhand der p-Werte von 0,25 bis 0,43, dass die Differenzen zwischen AMC und DCMi sowie DCM von 9 mmHg, bzw. zwischen den Amyloidose-Fällen und wiederum DCMi sowie DCM von 8 mmHg, keine statistische Signifikanz aufwiesen.

Tabelle 38: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PASys (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehle- rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	2 DCMi	8,949	5,328	-4,81	22,71	0,336	
3 AMC	1 DCM	8,669	4,679	-3,41	20,75	0,251	
4 Amyloidose	2 DCMi	8,026	5,328	-5,73	21,79	0,435	
4 Amyloidose	1 DCM	7,746	4,679	-4,34	19,83	0,349	
3 AMC	4 Amyloidose	0,923	6,458	-15,76	17,60	0,999	
1 DCM	2 DCMi	0,280	2,927	-7,28	7,84	1,000	

4.17 Diastolischer Druck in der Pulmonalarterie

Mit einem arithmetischen Mittel von 19 mmHg und einem Median bei 19 mit IQR zwischen 11 und 26 mmHg ließ sich der PAdiast bei der DCM, wie in Tabelle 39 zu sehen, charakterisieren. Für die DCMi-Fälle betrug der entsprechende Mittelwert 18 mmHg, der häufigste gemessene Wert war auch hier die 19 mmHg (IQR 7-28 mmHg). Bei der aktiven Myokarditis konnte der Median bei 23 mmHg lokalisiert werden, während die Hälfte der Werte zwischen 13 und 32 mmHg lagen und die Werte sich auf 25 mmHg mittelten. Bei der PAdiast

der Amyloidose ergab sich der Median bei 25 mmHg (IQR 17-30 mmHg) und der Mittelwert errechnete sich bei 23 mmHg.

Tabelle 39: Median und Quantilenbericht des PAdiast (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	-2	7	11	19	26	33	56
2 DCMi	-2	3,7	6,5	18,5	27,75	34,3	49
3 AMC	8	8	13	23	31,5	47,2	52
4 Amyloidose	6	7,2	17	25	29,5	36,8	40

Eine grafische Darstellung der den einzelnen Gruppen zugeordneten Messwerte von PAdiast sowie der Tukey-Kramer-Test eben jener Ergebnisse, welcher wiederum eine fehlende Signifikanz der Differenzen zwischen den Diagnosen aufzeigte, findet sich in Abbildung 21.

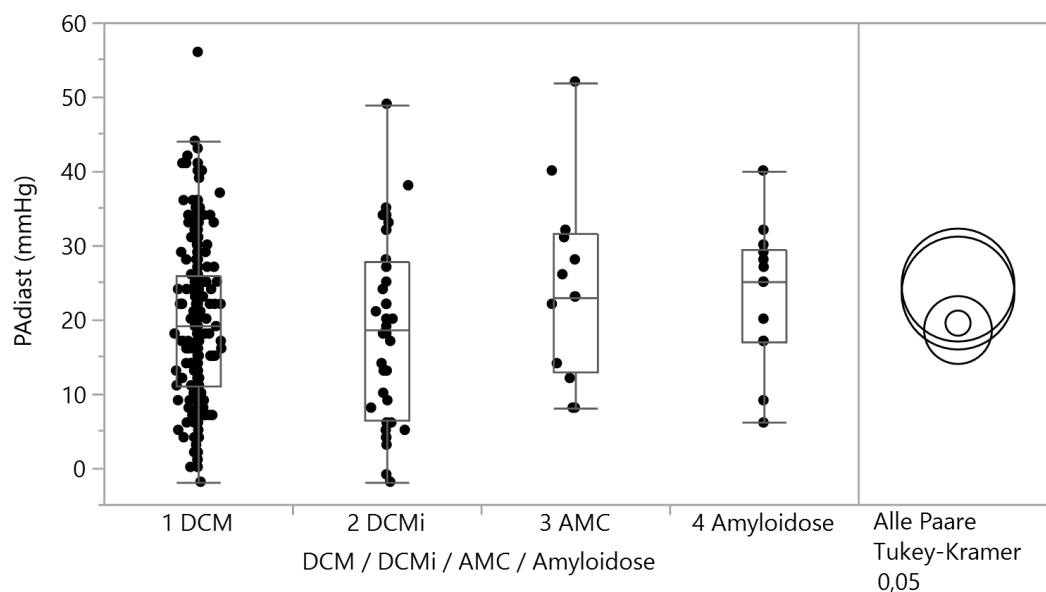


Abbildung 21: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PAdiast nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Der rechnerisch ermittelte Abstand zwischen den Werten der AMC und der DCMi sowie der DCM betrug 6 sowie 5 mmHg mit einem p von etwa 30% in beiden Fällen. Der PAdiast war bei der Amyloidose im Vergleich zur DCMi bzw. der DCM durchschnittlich um 5 bzw. 6 mmHg größer, wobei die Ergebnisse ein p von 0,47 bzw. 0,54 aufwiesen. Die anderen ebenfalls nicht signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 40 aufgeführt.

Tabelle 40: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PAdiast (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	2 DCMi	6,066	3,443	-2,83	14,96	0,294	
3 AMC	1 DCM	5,140	3,024	-2,67	12,95	0,325	
4 Amyloidose	2 DCMi	4,989	3,443	-3,90	13,88	0,470	
4 Amyloidose	1 DCM	4,063	3,024	-3,75	11,87	0,536	
3 AMC	4 Amyloidose	1,077	4,173	-9,70	11,86	0,994	
1 DCM	2 DCMi	0,926	1,892	-3,96	5,81	0,961	

4.18 Mitteldruck in der Pulmonalarterie

Die als dilatative Kardiomyopathie klassifizierten Fälle hatten laut Tabelle 41 mit 30 mmHg für den Mitteldruck in der Pulmonalarterie ihren am häufigsten vorkommenden Messwert (IQR 21-40 mmHg) und einen Mittelwert von 31 mmHg. Bei der DCMi befand sich der Median bei 29 mmHg (IQR 21-41 mmHg) und das arithmetische Mittel errechnete sich als 31 mmHg. Für die aktive Myokarditis, für welche der PAmean sich auf 37 mmHg mittelte, ergab sich ein Median von 35 mmHg, während die Hälfte der Messwerte im Bereich von 27 bis 48 mmHg angesiedelt waren. Die Amyloidose erzielte einen Median von 35 mmHg mit einem IQR von 25 bis 39 mmHg und einem Mittelwert bei 34 mmHg.

Tabelle 41: Median und Quantilenbericht des PAmean (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	7	15,9	21	30	40	47,1	78
2 DCMi	13	17	21,25	29	40,75	46,3	66
3 AMC	17	21	26,75	35	48,25	57,5	59
4 Amyloidose	20	20,7	25	35	39	49,6	51

Die Tukey-Kramer-Analyse der Abbildung 22 erlaubt den Schluss, dass alle vier untersuchten Diagnosegruppen sich untereinander hinsichtlich ihrer PAmean nicht signifikant voneinander unterschieden.

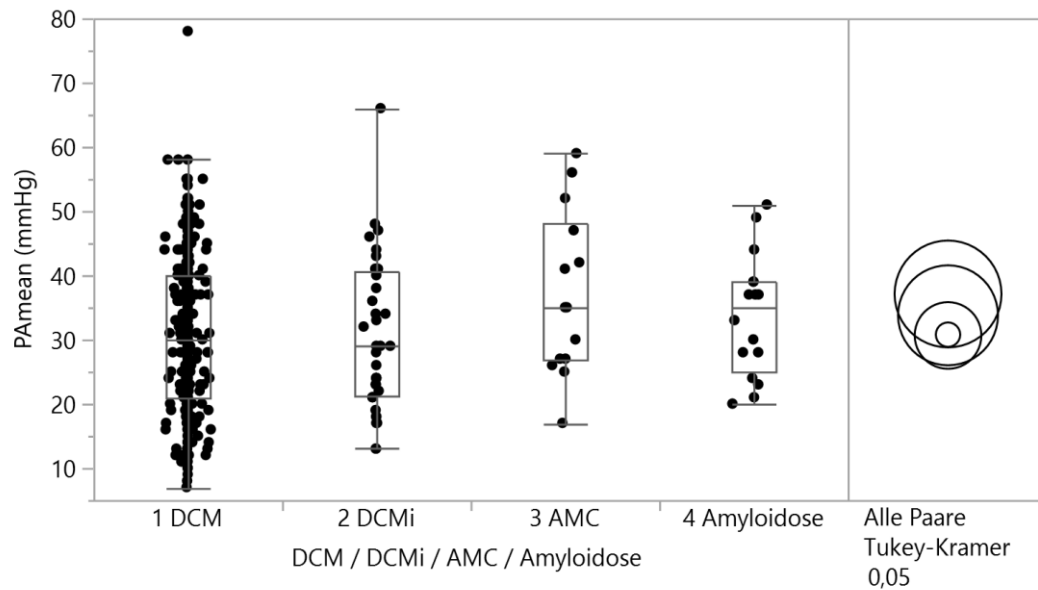


Abbildung 22: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PAmeyn nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Hinsichtlich des untersuchten mittleren Drucks in der Pulmonalarterie unterschieden sich die aktive Myokarditis von der inflammatorischen Kardiomyopathie mit einem p von 0,325 und von der dilatativen Kardiomyopathie mit $p=0,224$ ebenfalls um 6 mmHg. Alle in der Tabelle 42 abzulesenden Differenzen zwischen den Gruppen sind als nicht statistisch signifikant einzuordnen.

Tabelle 42: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PAmeyn (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle- rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	2 DCMi	6,460	3,798	-3,35	16,27	0,325	
3 AMC	1 DCM	6,329	3,306	-2,21	14,87	0,224	
3 AMC	4 Amyloidose	3,321	4,413	-8,07	14,72	0,876	
4 Amyloidose	2 DCMi	3,139	3,623	-6,22	12,50	0,822	
4 Amyloidose	1 DCM	3,007	3,104	-5,01	11,02	0,767	
1 DCM	2 DCMi	0,131	2,141	-5,40	5,66	1,000	

4.19 Pulmonalkapillärer Verschlußdruck (PCWP)

Der PCWP ergab, wie in Tabelle 43 aufgeführt, für die DCM einen Median von 21 mmHg mit einem IQR zwischen 13 und 30 mmHg und einem Mittelwert bei 22 mmHg. Für die inflammatorische Kardiomyopathie errechnete sich ein Mittelwert von ebenfalls 22 mmHg,

der häufigste Messwert lag mit einem IQR von 15,5 bis 30 mmHg auch bei 22 mmHg. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck der AMC lag im arithmetischen Mittel bei 27 mmHg, der Median ergab 28 mmHg (IQR 18-33 mmHg). Für die Amyloidose befand sich der Median bei 25 mmHg, die Hälfte der Messwerte ordnete sich im Bereich zwischen 17 und 30 mmHg ein und der Mittelwert ergab 24 mmHg.

Tabelle 43: Median und Quantilenbericht des PCWP (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	3	8	13	21	30	35,4	47
2 DCMi	8	9	15,5	22	30	35,6	51
3 AMC	9	10,5	17,5	27,5	33	47,5	53
4 Amyloidose	6	12,3	17	25	30	38,9	41

Die in Abbildung 23 im Boxplot veranschaulichten Messwerte hatten laut des ebenfalls aufgeführten Tukey-Kramer-Tests zwischen der DCM, der DCMi, der AMC, und der Amyloidose untereinander keine statistisch relevante Signifikanz.

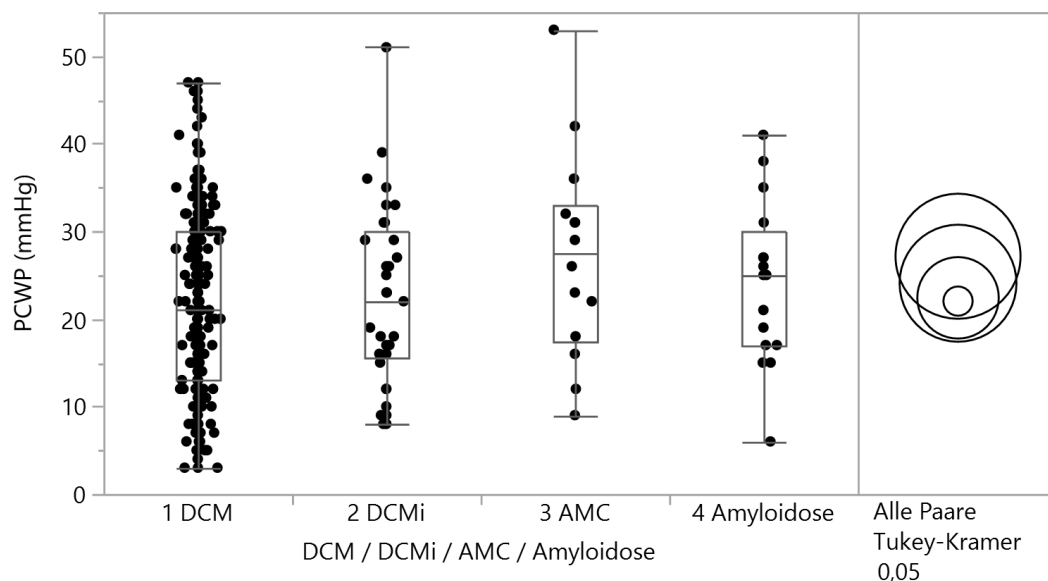


Abbildung 23: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PCWP nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Neben der bereits genannten graphischen Darstellung ist der jeweilige p-Wert in Tabelle 44 abzulesen. Hier zeigten sich Differenzen zwischen dem PCWP der AMC und der DCM bzw. der DCMi von 5 mmHg mit einem p bei 0,273 bzw. 0,476. Die anderen ermittelten Differenzen konnten mit einem p von jeweils mindestens 0,848 angegeben werden.

Tabelle 44: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PCWP (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle- rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	1 DCM	5,123	2,840	-2,21	12,46	0,273	
3 AMC	2 DCMi	4,749	3,300	-3,77	13,27	0,476	
3 AMC	4 Amyloidose	3,080	3,786	-6,70	12,86	0,848	
4 Amyloidose	1 DCM	2,043	2,666	-4,84	8,93	0,870	
4 Amyloidose	2 DCMi	1,669	3,152	-6,47	9,81	0,952	
2 DCMi	1 DCM	0,374	1,914	-4,57	5,32	0,997	

4.20 Transpulmonaler Gradient

Für die zur dilatativen Kardiomyopathie zugehörigen Fälle ergab sich ein Mittelwert von 9 mmHg, ein Median von 8 mmHg und ein IQR von 5 bis 11 mmHg für den TPG. Bei der DCMi lag der am häufigsten gemessene Wert bei 9 mmHg mit einem IQR von 5 bis 13 mmHg und einem arithmetischen Mittel, welches ebenfalls 9 mmHg ergab. Die aktive Myokarditis wies einen Mittelwert von 10 mmHg bei einem Median von 9 mmHg (IQR 6-15 mmHg) auf. Für die Amyloidose lag der Transpulmonale Gradient bei 10 mmHg im Mittel, der Median betrug 10 und die Hälfte aller Werte konnte im Bereich zwischen 7 und 13 mmHg gefunden werden. Tabelle 45 gibt eine Übersicht über den Quantilenbereich.

Tabelle 45: Median und Quantilenbericht des TPG (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	-2	3	5	8	11	16	40
2 DCMi	-2	1,8	5	9	12,5	16,2	19
3 AMC	-2	0,5	5,75	9	14,5	21	21
4 Amyloidose	-1	3,2	7,25	9,5	13	15,9	18

Auch Abbildung 24 verdeutlicht die Lage der Messwerte in Abhängigkeit von der durch die Biopsie zugeordneten Diagnose. Der Test nach Tukey-Kramer objektiverte die fehlenden Differenzen in den Ergebnissen zwischen den Gruppen.

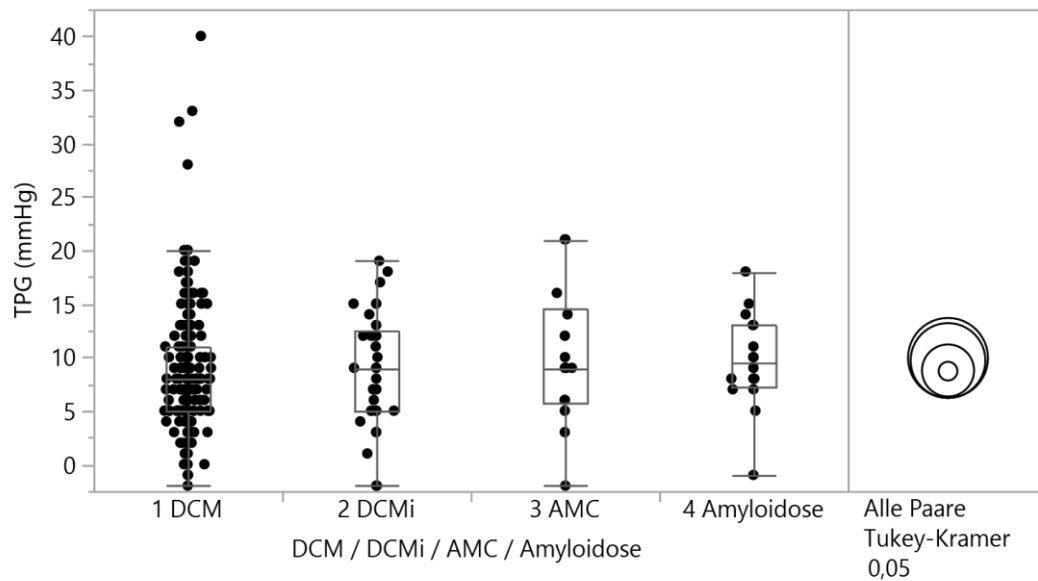


Abbildung 24: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des TPG nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Die fehlende Signifikanz wird auch in Tabelle 46 anhand der p-Werte, die alle zwischen 0,840 und 1,000 angesiedelt waren, deutlich.

Tabelle 46: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des TPG (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	1 DCM	1,234	1,486	-2,60	5,07	0,840	
3 AMC	2 DCMi	1,171	1,727	-3,29	5,63	0,905	
4 Amyloidose	1 DCM	0,993	1,395	-2,61	4,60	0,892	
4 Amyloidose	2 DCMi	0,930	1,649	-3,33	5,19	0,943	
3 AMC	4 Amyloidose	0,241	1,981	-4,88	5,36	0,999	
2 DCMi	1 DCM	0,063	1,002	-2,52	2,65	1,000	

4.21 Diastolischer Druckgradient

Der Mittelwert für den DPG der DCM war -2 mmHg, ebenso ist der Median mit -2 mmHg und einem IQR zwischen -5 und 1 mmHg in Tabelle 47 angegeben. Für die DCMi ergab ein Median von -3 mmHg, wobei die Hälfte der Werte zwischen -5 und 2 mmHg anzufinden waren, das arithmetische Mittel betrug -4 mmHg. Die AMC-Fälle erreichten einen Mittelwert von -3 mmHg, während der häufigste Messwert hierbei die -2 mmHg (IQR -8 bis -1 mmHg) darstellte. Für die Amyloidose errechnete sich der Mittelwert bei -2 mmHg und

der Median konnte mit -1 mmHg und einem IQR zwischen -5 und 2 mmHg bestimmt werden.

Tabelle 47: Median und Quantilenbericht des DPG (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	-21	-9,7	-5	-2	1	3	14
2 DCMi	-28	-16,7	-5	-2,5	1,5	4,4	9
3 AMC	-10	-9,6	-8	-2	-0,5	1,8	3
4 Amyloidose	-11	-10,6	-5	-1	2	3	3

In der Tukey-Kramer-Analyse in Abbildung 25 sieht man, dass die vier Gruppen sich hinsichtlich des DPG nicht signifikant voneinander unterscheiden haben.

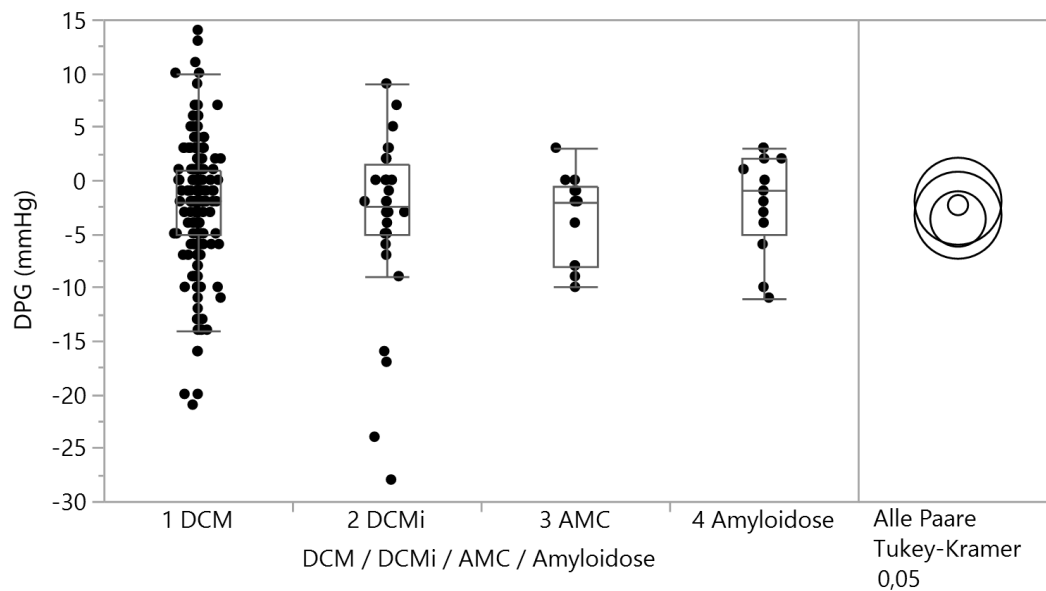


Abbildung 25: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des DPG nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Dies spiegelt sich auch in den p-Werten, abzulesen in Tabelle 48, die alle mindestens 0,620 betragen haben, wider.

Tabelle 48: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des DPG (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle- rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
4 Amyloidose	2 DCMi	1,656	1,866	-3,17	6,48	0,811	
4 Amyloidose	3 AMC	1,308	2,225	-4,44	7,06	0,936	
1 DCM	2 DCMi	1,293	1,067	-1,46	4,05	0,620	
1 DCM	3 AMC	0,944	1,615	-3,23	5,12	0,937	
4 Amyloidose	1 DCM	0,364	1,615	-3,81	4,54	0,996	
3 AMC	2 DCMi	0,349	1,866	-4,47	5,17	0,998	

4.22 Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof

Für die SO₂ RA ergab sich bei der DCM ein Median von 63,4% mit IQR zwischen 56,5 und 68,3%, wie in Tabelle 49 angegeben, während der arithmetische Mittelwert 61,7% war. Das Mittel für die inflammatorische Kardiomyopathie befand sich bei 62,8%, wobei der am häufigsten beobachtete Messwert 62,1% (IQR 58,2-68,4%) war. Bei der AMC ließ sich 67,9% als Median ermitteln, die Hälfte der gemessenen Werte lag im Bereich zwischen 52,9 und 70,9% und der Mittelwert der Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof betrug hierfür 62,6%. Bei den als Amyloidose klassifizierten Fällen konnte ein Mittelwert von 60,7% errechnet werden, der Median lag bei 60,8% (IQR 51,4-68,3%).

Tabelle 49: Median und Quantilenbericht der SO₂ RA (%) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	28	48,6	56,5	63,4	68,3	73,4	81,2
2 DCMi	43,1	51,44	58,2	62,1	68,4	75	80,8
3 AMC	39,5	43,42	52,9	67,9	70,85	72,6	72,8
4 Amyloidose	47,4	48,2	51,4	60,8	68,3	71,62	73,1

Die in Abbildung 26 gezeigte Tukey-Kramer-Analyse zu den abgebildeten Boxplots ergab, dass die Gruppen hinsichtlich der im rechten Vorhof herrschenden Sauerstoffsättigung zueinander nicht signifikant verschieden waren.

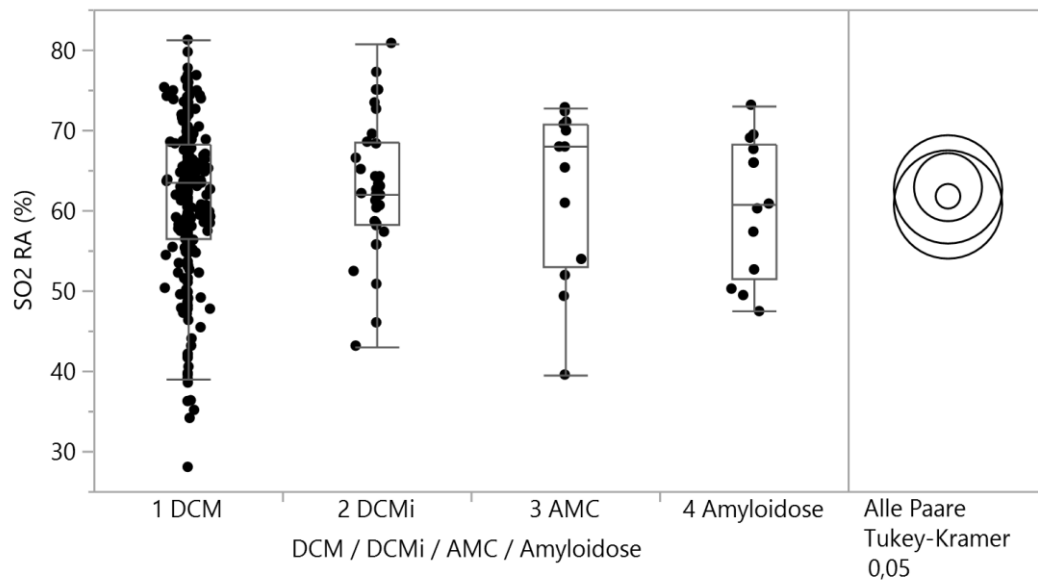


Abbildung 26: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der SO₂ RA nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Die in Tabelle 50 niedergeschriebenen, alle nahe an Eins heranreichenden p-Werte bestätigten die in der Abbildung bereits veranschaulichte fehlende Signifikanz für die angegebenen Differenzen zwischen den Gruppen.

Tabelle 50: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der SO₂ RA (%) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Differenz	Std.-Fehlerdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
2 DCMi	4 Amyloidose	2,162	3,083	-5,80	10,13	0,897	
3 AMC	4 Amyloidose	1,885	3,693	-7,66	11,43	0,957	
2 DCMi	1 DCM	1,133	1,744	-3,37	5,64	0,916	
1 DCM	4 Amyloidose	1,029	2,678	-5,89	7,95	0,981	
3 AMC	1 DCM	0,855	2,678	-6,06	7,77	0,989	
2 DCMi	3 AMC	0,278	3,083	-7,69	8,24	1,000	

4.23 Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie

Die SO₂ PA ergab als Median für die dilatative Kardiomyopathie einen Wert von 63,5% (IQR 57,6-68,7%), wie in Tabelle 51 dargestellt, und ein arithmetisches Mittel bei 62,5%. Die Sättigung der DCMi ließ sich im Mittel als Wert bei 62,4% errechnen, als am häufigsten gemessener Wert stellte sich 61,9% heraus, der Interquartilsabstand lag im Bereich von 55,7 bis 68,9%. Bei den AMC-Fällen konnte ein Median der SO₂ PA von 66,9% (IQR 55,4-

71,4%) beobachtet werden, während die Werte sich auf 63,2% mittelten. Die Amyloidosen wiesen einen Median von 61% auf, wobei die Hälfte der Werte im Intervall von 53,5 bis 66,3% lagen, das arithmetische Mittel hierbei war 59,6%.

Tabelle 51: Median und Quantilenbericht der SO₂ PA (%) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	27,6	49,8	57,625	63,5	68,7	73,65	80,1
2 DCMi	41,5	50,32	55,7	61,9	68,9	74,42	78,8
3 AMC	42,4	45,52	55,4	66,9	71,4	73,72	74,4
4 Amyloidose	45,7	46,19	53,525	61	66,25	69,28	69,3

Abbildung 27 ließ bei der Tukey-Kramer-Analyse auch hier keine signifikante Differenz zwischen den SO₂ PA erkennen.

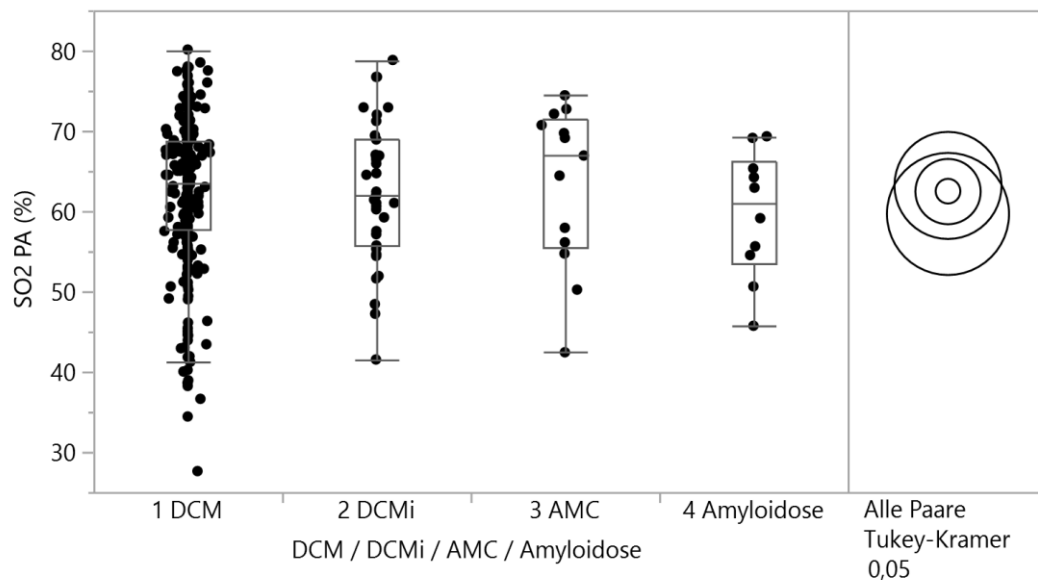


Abbildung 27: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der SO₂ PA nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Auch die p-Werte waren niemals kleiner als 0,802, weshalb auch hier die Differenzen statistisch nicht relevant gewesen sind (s. Tabelle 52).

Tabelle 52: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der SO₂ PA (%) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Diffe- renz	Std.- Fehler- diff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
3 AMC	4 Amyloidose	3,547	3,916	-6,57	13,66	0,802	
1 DCM	4 Amyloidose	2,838	3,004	-4,92	10,60	0,781	
2 DCMi	4 Amyloidose	2,784	3,338	-5,84	11,41	0,838	
3 AMC	2 DCMi	0,763	3,024	-7,05	8,58	0,994	
3 AMC	1 DCM	0,709	2,650	-6,14	7,56	0,993	
1 DCM	2 DCMi	0,053	1,683	-4,29	4,40	1,000	

4.24 Sauerstoffsättigung in der Aorta

Die DCM wies für die SO₂ Art einen Mittelwert von 95,5% auf, während der Median bei 95,9% mit einem IQR zwischen 94,6 und 97,0% lag. Bei der DCMi konnte dagegen die Sättigung von 95,3% (IQR 94,3-96,8%) am häufigsten beobachtet werden (vgl. Tabelle 53), das arithmetische Mittel betrug 94,9%. Bei den als aktive Myokarditis klassifizierten Fällen ergab sich 94,9% als Median, wobei die Hälfte der Messwerte im Bereich zwischen 93,3 und 97,4% zu finden waren und der Mittelwert bei 95,3% lag. Unter den Amyloidosefällen konnte sich die in der Aorta gemessene Sauerstoffsättigung auf 94,5% mitteln. Bei genau diesem Wert fand sich auch der Median mit seinem IQR von 93,8 bis 96,5%, wie in Tabelle 53 abgebildet ist.

Tabelle 53: Median und Quantilenbericht der SO₂ Art (%) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	75	93,03	94,625	95,9	96,975	97,9	99,7
2 DCMi	87,7	90,2	94,275	95,25	96,8	98	99,5
3 AMC	89,4	90,48	93,3	94,9	97,4	99,34	99,7
4 Amyloidose	88,5	89,67	93,825	94,45	96,5	97,65	97,8

In Abbildung 28 ist zu sehen, dass die in der Aorta gemessene Sauerstoffsättigung sich nicht signifikant unterschied, egal, ob eine DCM, eine DCMi, eine AMC oder eine Amyloidose vorlag.

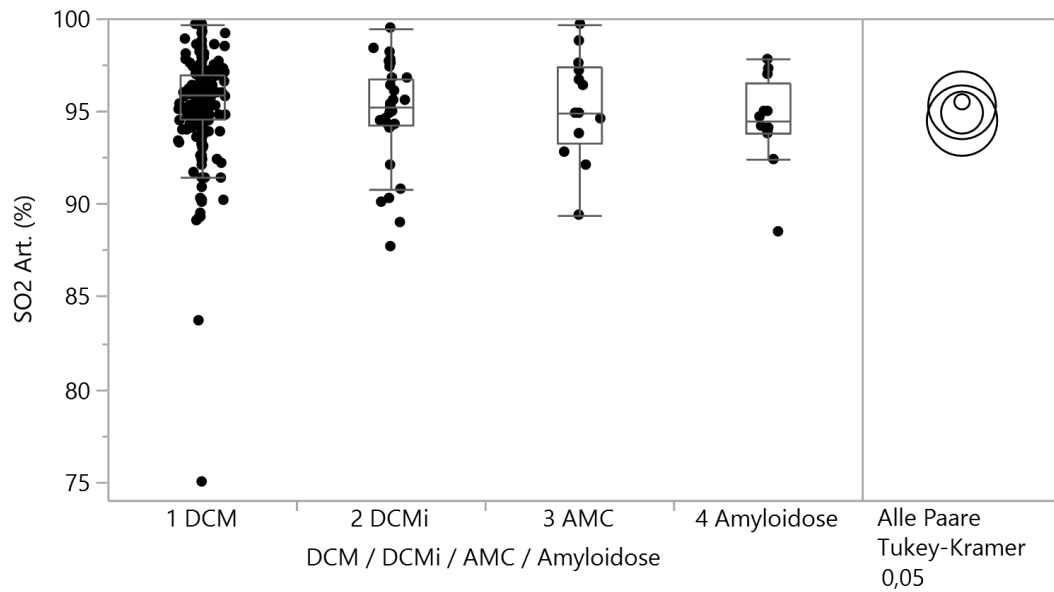


Abbildung 28: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der SO2 Art nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Die Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen waren laut der Berechnungen in Tabelle 54 mit p-Werten von 0,53 und höher nicht signifikant.

Tabelle 54: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der SO2 Art (%) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
1 DCM	4 Amyloidose	1,017	0,753	-0,93	2,96	0,532	
3 AMC	4 Amyloidose	0,825	1,021	-1,81	3,46	0,851	
1 DCM	2 DCMi	0,586	0,466	-0,62	1,79	0,591	
2 DCMi	4 Amyloidose	0,431	0,856	-1,78	2,64	0,958	
3 AMC	2 DCMi	0,394	0,831	-1,75	2,54	0,965	
1 DCM	3 AMC	0,192	0,725	-1,68	2,06	0,994	

4.25 Peripherer Widerstand im großen Kreislauf

Beim SVR ergab sich für die DCM ein arithmetisches Mittel von $3.116 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$ während der Median bei $3.040 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$ mit einem IQR zwischen 2.372 und $3.645 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$ festgestellt werden konnte. Bei der inflammatorischen Kardiomyopathie konnte der am häufigsten auftretende Messwert bei $2.853 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$ (IQR 2.439 - $3.456 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$) beobachtet werden, der Mittelwert betrug $2.896 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$. Als aktive Myokarditis klassifizierte Fälle mittelten sich auf

$2.902 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$, der Median ergab sich $2.810 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ und der dazugehörige IQR fand sich im Bereich von 2.576 bis $3.195 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$. Bei der Amyloidose lagen 50% der Messwerte zwischen 1.693 und $3.439 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$, der Median bei $2.260 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ und das arithmetische Mittel für des SVR bei $2.397 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$. Der vollständige Quantilenbericht ist in Tabelle 55 zu sehen.

Tabelle 55: Median und Quantilenbericht des SVR ($\frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	282	1762,6	2372	3040	3645	4681,4	5959
2 DCMi	1071	1480,6	2438,5	2853	3456	4059,4	4750
3 AMC	1701	1765,4	2576	2810	3195	4648	4949
4 Amyloidose	567	694,6	1693	2260	3439	3896	3958

Abbildung 29 zeigt anhand des Tukey-Kramer-Tests, dass sich der im Boxplot dargestellte Widerstand im großen Kreislauf bei den Patienten mit den Diagnosen einer DCM, DCMi, AMC oder Amyloidose nicht signifikant voneinander unterschieden.

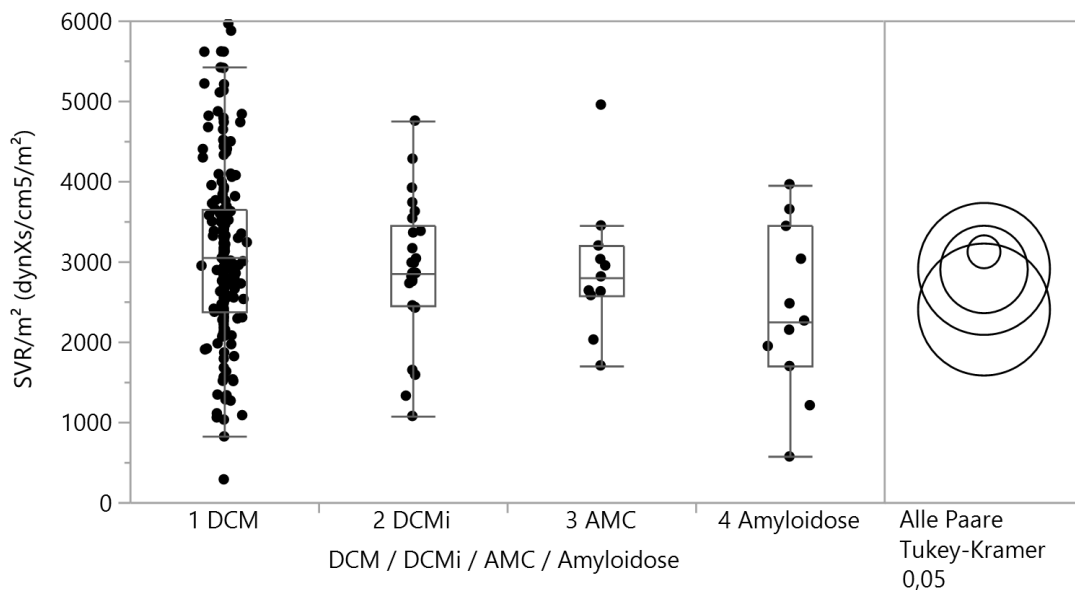


Abbildung 29: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des SVR nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Der die Differenz des SVR zwischen den Fällen mit DCM und jenen mit Amyloidose ergab sich in einer Höhe von $720 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ bei einem p von 0,126. Alle anderen Kombinationen hatten einen noch höheren p-Wert. Keine der Tabelle 56 dargestellten Differenzen war signifikant.

Tabelle 56: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des SVR ($\frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle- rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
1 DCM	4 Amyloidose	719,5	327,1	-127	1566	0,126	
3 AMC	4 Amyloidose	506,1	448,8	-656	1668	0,673	
2 DCMi	4 Amyloidose	499,5	380,8	-486	1485	0,557	
1 DCM	2 DCMi	220,1	224,9	-362	802	0,762	
1 DCM	3 AMC	213,5	327,1	-633	1060	0,915	
3 AMC	2 DCMi	6,6	380,8	-979	993	1,000	

4.26 Peripherer Widerstand im Lungenkreislauf

Beim PVR ergab sich für die DCM, wie in Tabelle 57 dargestellt, ein Median bei $251 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$ mit einem Interquartilsabstand zwischen 164 und $391 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$ und einem arithmetischen Mittel von $315 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$. Die DCMi-Fälle konnten im Mittel $342 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$ und einen IQR von 175 bis $479 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$ bei einem Median von $298 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$ erreichen. Der bei der aktiven Myokarditis am häufigsten gemessene Wert hat $330 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$ (IQR $194-474 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$) betragen, das arithmetische Mittel lag hierbei bei $336 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$. Für die Amyloidose-Patienten konnte ein Mittelwert von $291 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$ errechnet werden, der Median ergab sich bei $324 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$ und die Hälfte aller Messwerte für den PVR lagen im Bereich zwischen 158 und $324 \frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$.

Tabelle 57: Median und Quantilenbericht des PVR ($\frac{dyn*s}{cm^5*m^2}$) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1 DCM	17	104,2	164	250,5	390,75	607,9	1150
2 DCMi	92	119	175	298	479	653,8	749
3 AMC	124	141,2	194	330	474	599	613
4 Amyloidose	23	43	158	324	407	503	521

Der Tukey-Kramer-Test in Abbildung 30 zeigt, dass für den Widerstand im Lungenkreislauf keine signifikanten Differenzen zwischen den im Boxplot dargestellten Messwerten der einzelnen Gruppen bestand.

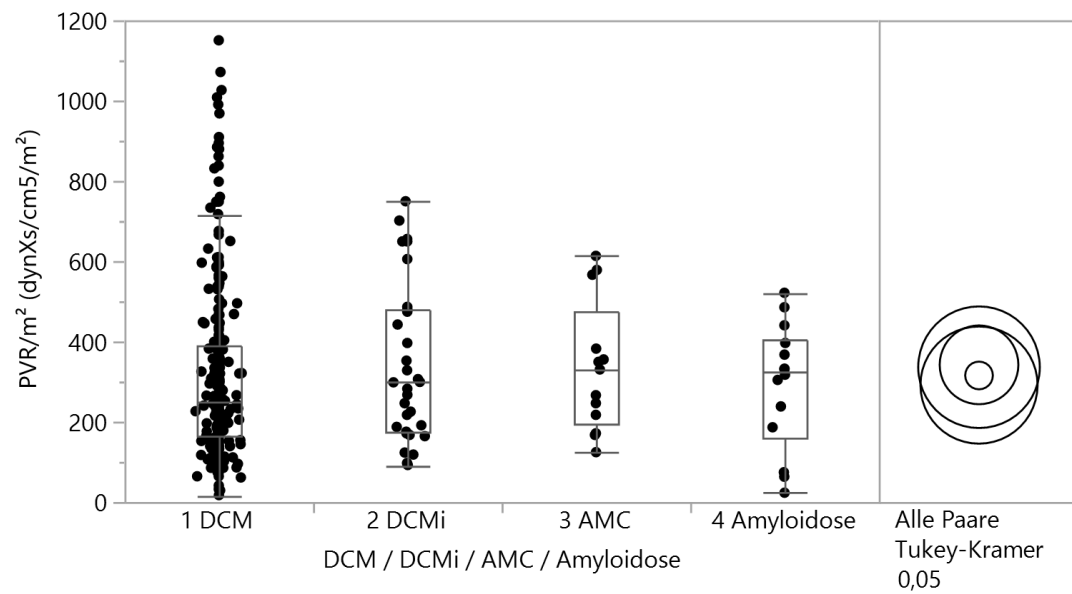


Abbildung 30: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PVR nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

Mit p-Werten von mindestens 0,881 ist keiner der in Tabelle 58 aufgelisteten Differenzen zwischen den Diagnosen als signifikant anzusehen gewesen.

Tabelle 58: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PVR ($\frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose

		Dif- fe- renz	Std.- Fehle rdiff.	KI unten	KI oben	p-Wert	
2 DCMi	4 Amyloidose	50,40	68,09	-126	226	0,881	
3 AMC	4 Amyloidose	44,48	81,45	-166	255	0,948	
2 DCMi	1 DCM	26,46	40,26	-78	130	0,913	
1 DCM	4 Amyloidose	23,93	58,08	-126	174	0,976	
3 AMC	1 DCM	20,54	60,15	-135	176	0,986	
2 DCMi	3 AMC	5,92	69,87	-175	186	1,000	

5 Diskussion

In dieser Arbeit werden die Daten von insgesamt $n=468$ Patienten, die in der Universitätskardiologie in Jena im Zeitraum zwischen dem 10.01.2004 und dem 15.09.2016 einer Endomyokardbiopsie-Untersuchung (EMB) unterzogen worden sind, hinsichtlich ihrer hämodynamischen Charakteristika ausgewertet. Hierbei werden sie in vier Gruppen, welcher sie anhand der histologischen und immunhistologischen Begutachtung zugeordnet wurden, aufgeteilt. Dadurch ist es möglich, die einzelnen Entitäten der dilatativen Kardiomyopathie (DCM), der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi), der aktiven Myokarditis (AMC) und der Amyloidose entsprechend zu charakterisieren. Untereinander wiesen die Formen in den diversen Messparametern lediglich bezüglich der LVEF und des RA signifikante Differenzen auf. Mögliche Ursachen hierfür werden im letzten Unterpunkt der Diskussion ausgeführt. Der Vergleich der Ergebnisse mit anderen Daten aus der Literatur ist nur bedingt möglich. Bislang gab es noch keine Studie mit derart vielen Patienten, die zur Auswertung gegenüberstellend herangezogenen Publikationen weisen alle nur sehr viel geringere Patientenzahlen auf, wie im Folgenden zu sehen sein wird.

5.1 Charakterisierung der DCM

Die dilatative Kardiomyopathie ist die mit 73% am häufigsten beobachtete Diagnose unter den 468 biopsierten Patienten. Die LVEF kann mit 31,5% (IQR 22,3-44%) angegeben werden und liegt damit deutlich über dem von Felix et al. für die DCM beobachteten Mittelwert von $20,1\% \pm 1,2\%$ Standardfehler, welcher in der Vergleichsarbeit jedoch echokardiografisch ermittelt wurde. Auch muss hierbei angemerkt werden, dass die Einschlusskriterien bei Felix et al. mit NYHA III-IV, einem CI von weniger als $2,5 \frac{l}{min*m^2}$ und einer LVEF bereits nur Patienten einschloss, die in ihrem Krankheitsprogress bereits sehr viel weiter fortgeschritten waren. Die Angaben sind daher nur unter diesem Blickwinkel mit denen in der hier vorliegenden Arbeit vergleichbar. Des Weiteren sei erwähnt, dass die hier aufgeführten Ergebnisse von Felix et al. auf einer Patientenzahl von nur 9 Fällen beruhen. Die von Schannwell et al. bei DCM bestimmte EF lag, je nach untersuchter Gruppe, mit $31,9\% \pm 1,8\%$ bzw. $30,9\% \pm 2,8\%$ (Schannwell et al. 2001) in einem mit der hier ermittelten Ejektionsfraktion vergleichbaren Bereich. Der Normwert der LVEF gesunder Probanden ist mit 70% deutlich

höher, was nicht verwunderlich ist, da eine erniedrigte Ejektionsfraktion ein Diagnosekriterium darstellt. Das Herzminutenvolumen der als DCM klassifizierten liegt bei $4,4 \frac{l}{min}$ (IQR $3,5-5,2 \frac{l}{min}$), der Herzindex bei $2,2 \frac{l}{min \cdot m^2}$ (IQR $1,8-2,7 \frac{l}{min \cdot m^2}$). In der Publikation von Felix et al. kamen mit einem CI von $2,3 \frac{l}{min \cdot m^2}$ als Mittelwert und einer Standardabweichung von $0,1 \frac{l}{min \cdot m^2}$ ähnliche Ergebnisse zum Vorschein. Beide Parameter sind bei der DCM damit am unteren Normwert (CO $4-7 \frac{l}{min}$) oder leicht darunter (CI $2,5-5 \frac{l}{min \cdot m^2}$) zu finden. Die Herzfrequenz ist in den beiden Studien vergleichbar. Während sie bei den 363 an einer DCM leidenden Patienten einen Median von 79/min (IQR 70-89/min) aufweist, ergab sich im Vergleich bei Felix et al. ein Mittelwert von $84,5/min \pm 3,1/min$. Im Vergleich zur Herzfrequenz von 60-100/min bei Gesunden lässt sich keine Besonderheit feststellen. Der arterielle Blutdruck der hier untersuchten Patienten weist eine Systole in Höhe von 120 mmHg (IQR 106-139 mmHg) bei einer Diastole von 74 mmHg (IQR 66-85 mmHg) auf, woraus sich ein mittlerer arterieller Blutdruck von 93 mmHg (IQR 81-106 mmHg) ergibt. Dieser entspricht in etwa der Norm, welche auch für gesunde Patienten Anwendung findet. Der von Felix et al. gemessene mittlere arterielle Blutdruck konnte mit $83,2 \pm 1,6$ mmHg angegeben werden und liegt damit ein wenig niedriger als der in dieser Publikation bestimmte Wert, ist jedoch im Bereich des ermittelten IQR angesiedelt. Der Druck im linken Ventrikel bei der dilatativen Kardiomyopathie lässt sich systolisch mit 123 mmHg (IQR 107-143 mmHg), diastolisch mit 6 mmHg (IQR 1-12 mmHg) und mit einem enddiastolischen Druck von 22 mmHg (IQR 14-30 mmHg) charakterisieren. Der Normbereich liegt hierbei bei 100-140 mmHg systolisch, 2-12 mmHg diastolisch und 8-15 mmHg enddiastolisch, was bedeutet, dass der systolische und der diastolische Druck von DCM-Patienten keine Besonderheiten aufweist, der enddiastolische jedoch um etwa den Faktor Zwei erhöht ist. Für den Druck im rechten Vorhof von 9 mmHg (IQR 6-14 mmHg) in dieser Arbeit ließ sich bei Felix et al. ein Vergleichswert in Höhe von $6,4 \pm 1,6$ finden, welcher damit wiederum etwas niedriger war, der Normwert ist mit 0-4 mmHg deutlich niedriger. Im rechten Ventrikel kann bei der DCM ein systolischer Druck von 44 mmHg (IQR 33-55 mmHg), mit diastolischen Werten bei 4 mmHg (IQR 1-9 mmHg) und einem enddiastolischen Druck von 9 mmHg (IQR 4-14 mmHg) ausgemacht werden. Der gemessene Druck bei Gesunden ergibt systolisch 13-30 mmHg im rechten Ventrikel, diastolisch 0-6 mmHg und enddiastolisch 0-8 mmHg. Der systolische und der enddiastolische Wert im rechten Ventrikel weichen dementsprechend beide leicht nach oben ab. In der Pulmonalarterien ergibt sich ein Druck von 43 mmHg (IQR

31-57 mmHg) systolisch, 19 mmHg (IQR 11-26 mmHg) diastolisch und ein daraus folgender Mittelwert bei 30 mmHg (IQR 21-40 mmHg). Im Vergleich dazu konnte bei Felix et al. ein Mittelwert von $26,5 \pm 3,1$ mmHg bestimmt werden. Bis auf eine geringe Differenz bestätigen sich diese Werte gegenseitig. Der normalerweise in der Pulmonalarterie herrschende Druck liegt mit 14-30 mmHg systolisch, 2-12 mmHg diastolisch und 8-19 mmHg als Mitteldruck demnach bei niedrigeren Werten. Für den PCWP ergibt sich anhand der gesammelten Daten ein großer IQR zwischen 13 und 30 mmHg mit einem Median bei 21 mmHg für die dilatative Kardiomyopathie, wohingegen Felix et al. wiederum gering niedrigere Werte bei $17,6 \pm 2,7$ mmHg angegeben haben. Der Normwert für den PCWP ist mit 8-15 mmHg niedriger. Der Transpulmonale Gradient liegt bei der DCM bei 8 mmHg (IQR 5-11 mmHg) und der DPG bei -2 mmHg (IQR -5 bis 1 mmHg). Der TPG befindet sich bei den untersuchten DCM-Fällen daher im oberen Normbereich (6-8 mmHg). Die Sauerstoffsättigung beträgt im rechten Vorhof 63% (IQR 57-68%), in der Pulmonalarterie 64% (IQR 58-69%) und in der Aorta 96% (IQR 95-97%). Die Sauerstoffsättigungen sind vergleichbar mit den Werten gesunder Individuen. Der systemische vaskuläre Widerstand lässt sich anhand der gesammelten Daten für die DCM mit $3.040 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$ (IQR 2.372-3.645 $\frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$) charakterisieren, der pulmonal vaskuläre mit $251 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$ (IQR 164-391 $\frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$). Die Angaben bei Felix et al. hierzu sind in einer nicht auf die Körperoberfläche normierten Einheit mit $1.400 \pm 38 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5}$ für den SVR und $160 \pm 13 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5}$ für PVR angegeben. Nimmt man eine durchschnittliche Körperoberfläche von $1,7 \text{ m}^2$ an, so ergibt sich bei den Daten von Felix et al. ein entsprechend geringerer SVR und PVR im Vergleich zu den hier beschriebenen. Auch im Vergleich zu den Normwerten des SVR und PVR sind die ermittelten Widerstände bei der DCM deutlich erhöht.

5.2 Charakterisierung der DCMi

Für die inflammatorische Kardiomyopathie lassen sich keine Veröffentlichungen bezüglich ihrer hämodynamischen Parameter finden. Eine Gegenüberstellung ist daher nur mit den Normwerten bei gesunden Vergleichsgruppen möglich.

Eine DCMi ergab sich bei 11,2% der biopsierten Patienten. Diese haben eine LVEF von 31% (IQR 19-47 mmHg). Auch hier liegt sie damit nicht überraschend deutlich unter der normwertigen LVEF von 70%. Der CO beträgt bei der DCMi $4,4 \frac{\text{l}}{\text{min}}$ (IQR 3,8-5,5 $\frac{\text{l}}{\text{min}}$), der CI

$2,2 \frac{l}{min \cdot m^2}$ (IQR 1,8-2,8 $\frac{l}{min \cdot m^2}$) und damit ebenso wie bei der DCM im unteren Normbereich für den CO und knapp darunter beim CI. Die Herzfrequenz weicht mit 82/min (IQR 66-97/min) nicht von der gesunden Vergleichspopulation (60-100/min) ab. Der arterielle Blutdruck lässt sich für die DCMi mit einem systolischen Wert von 115 mmHg (IQR 102-133 mmHg), einem dazugehörigen diastolischen von 72 mmHg (IQR 63-82 mmHg) und einem Mitteldruck von 89 mmHg (IQR 81-101 mmHg) charakterisieren. Die Normwerte bei 100-140 mmHg, 75-95 mmHg und 80-95 mmHg in gleicher Reihenfolge sind bis auf den diastolischen arteriellen Blutdruck, welcher bei der DCMi einen minimal geringeren Wert annimmt, nicht verschieden. Im linken Ventrikel lässt sich bei der inflammatorischen Kardiomyopathie ein systolischer Druck von 116 mmHg (IQR 102-133 mmHg) feststellen, der diastolische beträgt 7 mmHg (IQR 1-11 mmHg) und der LVEDP 19 mmHg (IQR 15-26 mmHg). Die Normwerte unterscheiden sich lediglich im enddiastolischen Druck, welcher oberhalb der hierfür angegebenen 8-15 mmHg ist. Der Druck im rechten Vorhof ist bei der DCMi mit 10 mmHg (IQR 5-15 mmHg) vergleichsweise auf den doppelten Wert erhöht. Im rechten Ventrikel stellt sie sich mit einem systolischen Druck von 40 mmHg (IQR 34-57 mmHg), einer Diastole von 5 mmHg (IQR 0-8 mmHg) und einem enddiastolischen Druck von 8 mmHg (IQR 6-15 mmHg) lediglich in der Systole (Normwert: 13-30 mmHg) leicht erhöht dar. Während der Druck in der Pulmonalarterie bei Gesunden systolisch 14-30 mmHg, diastolisch 2-12 mmHg und im Mittel 8-19 mmHg beträgt, ergeben sich bei der DCMi Werte von 41 mmHg (IQR 33-59 mmHg) zu 19 mmHg (IQR 7-28 mmHg) und als Mitteldruck 29 mmHg (IQR 21-41 mmHg), die daher alle drei um ungefähr 10 mmHg erhöht sind. Der PCWP beträgt 22 mmHg (IQR 16-30 mmHg), der TPG 9 mmHg (IQR 5-13 mmHg) und der DPG lässt sich mit -2,5 mmHg (IQR -5 bis 1,5 mmHg) charakterisieren. Die Werte sind gegenüber den Normwerten in der Normalbevölkerung von 8-15 mmHg für den PCWP, und 6-8 mmHg für den TGP erhöht. Die Sauerstoffsättigungen ergeben für die inflammatorische Kardiomyopathie bei dem untersuchten Patientenkollektiv einen Median bei 62% (IQR 58-68%) im rechten Vorhof, 62% (IQR 56-69%) in der Pulmonalarterie und 95% (IQR 94-97%) in der Aorta. Die beiden zuerst genannten liegen damit knapp um 3 Prozentpunkte unter der als Normwert für gesunde Vergleichspersonen angegebenen Untergrenze. Der SVR ergibt für die DCMi $2.853 \frac{dyn \cdot s}{cm^5 \cdot m^2}$ (IQR 2.439-3.456 $\frac{dyn \cdot s}{cm^5 \cdot m^2}$), der PVR $298 \frac{dyn \cdot s}{cm^5 \cdot m^2}$ (IQR 175-479 $\frac{dyn \cdot s}{cm^5 \cdot m^2}$). Beide sind damit, verglichen mit dem Normwert, deutlich erhöht.

5.3 Charakterisierung der AMC

Ein paar der Parameter, welche auch für die Charakterisierung der AMC in dieser Arbeit herangezogen worden sind, können neben dem Vergleich mit den Normwerten in einer gesunden Population auch mit anderen Studie verglichen werden. In einer Untersuchung von Angelini et al. wurde die LVEF echokardiografisch und der CI, der PCWP und der PAmean in der Herzkatheteruntersuchung bei 26 Patienten, welche in der EMB eine AMC aufwiesen, bestimmt (Angelini et al. 2002). Von Caforio et al. liegt eine Übersicht von 174 Patienten vor, in der auch sehr viele der hier betrachteten Parameter untersucht wurden, jedoch wurden darin 85 Patienten mit einer aktiven Myokarditis und 89 mit einer Borderline-Myokarditis nach den Dallas-Kriterien zusammengefasst (Caforio et al. 2007). Auch diese Untersuchung ist daher nicht 1:1 mit den in dieser Arbeit entstandenen Ergebnissen zu vergleichen. Die Gegenüberstellung der Parameter der AMC muss daher jeweils differenziert betrachtet werden.

Die AMC konnte in 24 der 468 Biopsien, was einem Anteil von 4,8% entspricht, festgestellt werden. Die LVEF der aktiven Myokarditis ergibt in dieser Untersuchung 37% (IQR 28-49%). Die Daten in den anderen Studien stellen sich dabei relativ inhomogen dar. Während Caforio et al. von einer LVEF von $47 \pm 18\%$ berichtet, konnte bei Angelini eine LVEF von $34 \pm 12\%$ beobachtet werden. Angesichts der Zusammensetzung der Studienpopulationen lässt sich die Abweichungen bei Caforio aufgrund der mit eingeschlossenen Borderline-Myokarditis erklären. Die Ejektionsfraktion bei Angelini et al. ist hingegen der hier ermittelten sehr ähnlich, auch das Patientenkollektiv ist vergleichbar. Die Ergebnisse von Angelini et al. bestätigen die Charakterisierung der LVEF bei der AMC somit gut. Auch hier liegt die erhobene Ejektionsfraktion wieder, wie zu erwarten, deutlich niedriger als die 70% des LVEF-Normwertes.

Der CO lässt sich bei der AMC als $4,7 \frac{l}{min}$ (IQR 3,6-5,6 $\frac{l}{min}$) charakterisieren und liegt demnach deutlich höher als der bei Caforio angegebene CO von $3,1 \frac{l}{min}$ (IQR 2,7-3,7). Der CI beträgt $2,4 \frac{l}{min \cdot m^2}$ (IQR 1,9-2,7 $\frac{l}{min \cdot m^2}$) und ist damit ebenso höher als der von Angelini et al. mit $3,0 \pm 0,7 \frac{l}{min \cdot m^2}$ bestimmte. Beide Parameter sind verglichen mit den Normwerten eines gesunden Patientenkollektivs am unteren Grenzwert normal oder liegen minimal darunter. Die Herzfrequenz der AMC-Patienten ergibt 92/min (IQR 78-104/min) und liegt damit im oberen Normbereich, welcher mit 60 bis 100/min angegeben wird.

Der arterielle Blutdruck hat einen systolischen Wert von 128 mmHg (IQR 106-145 mmHg), einen diastolischen von 73 mmHg (IQR 66-80 mmHg) und einen Mitteldruck bei 93 mmHg (IQR 86-106 mmHg). Eine geringe Abweichung zum Normwert liegt lediglich bei der Diastole vor, welche bei der AMC ein wenig niedriger ausfällt. Caforio konnte einen geringeren Mitteldruck von 82 ± 14 mmHg feststellen.

Im linken Ventrikel ergibt sich für den AMC eine Systole von 123 mmHg (IQR 109-132 mmHg) bei einer Diastole von 6 mmHg (IQR 3-13 mmHg) und einem LVEDP von 28 mmHg (IQR 17-34 mmHg). Caforio gibt für den systolischen Druck im linken Ventrikel einen ähnlichen Wert von 118 mmHg (IQR 100-130 mmHg), für den enddiastolischen Druck hingegen einen geringeren von 12 mmHg (IQR 8-20 mmHg) an. Diese liegen alle bis auf den hier ermittelten LVEDP im Normbereich. Eben jener beträgt in der Normalbevölkerung 8-15 mmHg, also in etwa dem von Caforio für die Myokarditis beschriebenen Wert. Möglicherweise ist daher genau die Differenzierung der aktiven zur Borderline-Myokarditis, die bei Caforio nicht getroffen wurde, der Punkt, der die Abweichung vom Normwert in den hier dargestellten Daten erklärt.

Der Druck im rechten Vorhof bei der AMC beträgt 12 mmHg (IQR 9-19 mmHg). Dieser ist damit deutlich höher als im Normalfall (0-4 mmHg) oder auch in dem von Caforio et al. ermittelten Ergebnis, wo er 4 mmHg (IQR 2-7 mmHg) betragen hat. Auch bei diesem Parameter könnte wieder die fehlende Unterteilung bei Caforio die Ursache sein.

Im rechten Ventrikel stellt sich ein systolischer Druck von 53 mmHg (IQR 46-68 mmHg), ein diastolischer von 8 mmHg (IQR 3,5-11 mmHg) und ein enddiastolischer von 12 mmHg (IQR 7-16 mmHg) dar. Erneut sind die hier entstandenen Messwerte höher als bei den von Caforio et al. gemessenen von systolisch 30 mmHg (IQR 25-38 mmHg) und enddiastolisch 5 mmHg (IQR 2-8 mmHg), die bei ihm wieder knapp im Normbereich liegen, bei den in dieser Arbeit sauber nach AMC und Borderline-Myokarditis getrennten Patienten hingegen erhöht sind.

Der systolische Druck in der Pulmonalarterie ergibt bei der AMC einen Wert von 52 mmHg (IQR 41-70 mmHg), der diastolische beträgt 23 mmHg (IQR 13-32 mmHg) und der Mitteldruck 35 mmHg (IQR 27-48 mmHg). Sowohl bei Angelini et al. ($17 \pm 7,4$ mmHg), als auch bei Caforio et al. (16 mmHg (IQR 12-22 mmHg)) ist der in der Pulmonalarterie gemessene Mitteldruck normwertig, während alle drei Parameter in der vorliegenden Arbeit auf beinahe das doppelte vom Normwert erhöht sind.

Für den PCWP ergibt sich bei der AMC ein Wert von 28 mmHg (IQR 18-33 mmHg), der wiederum beinahe das doppelte der Norm gesunder Vergleichsgruppen entspricht, während auch hierbei Angelini et al. mit $10,6 \pm 6,7$ mmHg und Caforio et al. mit 11 mmHg (IQR 7-18 mmHg) normwertige Daten aufweisen.

Alle weiteren Parameter haben keine in der Literatur zu findenden Vergleichswerte. Der TPG lässt sich mit 9 mmHg (IQR 6-15 mmHg) für die AMC charakterisieren. Der DPG mit -2 mmHg (IQR -8 bis -0,5 mmHg). TPG ist damit geringfügig höher als bei der Normalbevölkerung.

Die Sauerstoffsättigung bei der aktiven Myokarditis hat im rechten Vorhof einen Wert von 68% (IQR 53-71%), in der Pulmonalarterie 67% (IQR 55-71%) und in der Aorta 95% (IQR 93-97%). Diese entsprechen alle den Normwerten.

Der periphere Widerstand resultiert bei der AMC in einem SVR von $2.810 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$ (IQR 2.576-3.195 $\frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$) und einem PVR von $330 \frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$ (IQR 194-474 $\frac{\text{dyn} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2}$). Beide sind auch hier deutlich höher als der entsprechende Normwert.

Als Ursache für die Abweichungen der Werte aus der Literatur und den hier errechneten kommen neben dem sich oben bereits erläuterten bei Caforio et al. anders zusammensetzten Patientenkollektivs auch die geringe Fallzahl von nur 24 mit AMC in der vorliegenden Arbeit, als auch bei Angelini et al. in Betracht.

5.4 Charakterisierung der Amyloidose

Eine Amyloidose konnte bei 5,0% der Biopsien ermittelt werden. Aus einer Studie von Dingli et al. liegen Vergleichswerte für die LVEF, die RVsys und den PAm_{mean} vor (Dingli et al. 2001). Diese ergeben sich jedoch nur aus einer Anzahl von 5 Fällen und sind daher weitaus weniger repräsentativ als die hier aufgeführte Charakterisierung, die hinsichtlich der anderen Parameter vergleichend mit den Normwerten erfolgt.

Für die LVEF ergibt sich bei den Amyloidose-Fällen 64% (IQR 52-77%). Die Ejektionsfraktion liegt damit nur knapp unter dem Normwert von 70% und weist signifikante Differenzen zu den anderen bereits beschriebenen Entitäten auf. Von Dingli et al. wurden sie mit 66% (IQR 50-73%) beschrieben. Die Angaben decken sich daher gut, vor allem unter Beachtung der geringen Fallzahl.

Der CO beträgt $3,9 \frac{l}{min}$ (IQR 3,1-4,8 $\frac{l}{min}$), der CI $2,1 \frac{l}{min*m^2}$ (IQR 1,7-2,6 $\frac{l}{min*m^2}$) und die Hf lässt sich mit 78/min (IQR 71-89/min) charakterisieren. Das Herzminutenvolumen und der Herzindex bei Amyloidose sind damit geringgradig niedriger als der Normwert von $4-7 \frac{l}{min}$ bzw. $2,5-5 \frac{l}{min*m^2}$, die Herzfrequenz ist, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, normal.

Für den arteriellen Blutdruck lässt sich ein systolischer Wert von 116 mmHg (IQR 102-138 mmHg), ein diastolischer von 69 mmHg (IQR 63-82 mmHg) und ein arterieller Mittel- druck von 89 mmHg (IQR 79-102 mmHg) bestimmen. Der diastolische Wert ist niedriger als der sich zwischen 75 und 95 mmHg befindende Normwert, die anderen beiden liegen darin.

Im linken Ventrikel lässt sich die Systole bei 120 mmHg (IQR 102-137 mmHg), die Diastole bei 11 mmHg (IQR 6-18 mmHg) und der enddiastolische Druck bei 24 mmHg (IQR 17-30 mmHg) definieren. Der Enddiastolische Druck ist in etwa doppelt so hoch wie der in einer gesunden Vergleichsgruppe, die Diastole im hochnormalen Bereich.

Der im rechten Vorhof gemessene Druck beträgt bei der Amyloidose 14 mmHg (IQR 8-21 mmHg), was auch hier deutlich höher als die normalen 0-4 mmHg ist. Zwischen dem RA bei den Fällen mit Amyloidose und jenen bei denen eine DCM vorliegt ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Die Amyloidose weist einen um 5,3 mmHg höheren Druck im rechten Ventrikel auf, wobei auch die DCM bereits einen erhöhten RA aufzeigt.

Rechtventrikulär zeigt sich ein systolischer Druck von 51 mmHg (IQR 44-60 mmHg), ein diastolischer von 6 mmHg (IQR 2-12 mmHg) und ein enddiastolischer von 14 mmHg (IQR 8-20 mmHg). Dingli et al. konnten einen RVsys von 54 mmHg (IQR 51-91 mmHg) ermitteln, was sich erneut sehr gut mit den in dieser Arbeit erhobenen Werten deckt und in etwa das Doppelte des bei Gesunden gemessenen Normwertes beträgt. Auch der enddiastolische Druck ist im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung erhöht.

In der Pulmonalarterie lässt sich der systolische Druck bei den Amyloidose-Patienten mit 53 mmHg (IQR 43-61 mmHg), der diastolische Druck mit 25 mmHg (IQR 17-30 mmHg) und der Mitteldruck mit 35 mmHg (IQR 25-39 mmHg) charakterisieren. Für den PAmean konnten Dingli et al. nur drei einzelne Messwerte verzeichnen, diese waren 58, 48 und 62 mmHg und somit weit höher als der in dieser Arbeit ermittelte Mitteldruck in der Pulmonalarterie. Da es sich bei Dingli et al. jedoch nur um eine Sammlung von drei einzelnen Messwerten handelt, sind diese Werte nicht als repräsentative Stichprobe zu werten.

Der PCWP bei der Amyloidose ergibt 25 mmHg (IQR 17-30 mmHg) und ist damit höher als die mit 8-15 mmHg angegebene Norm. Der transpulmonale Gradient kann mit 10 mmHg (IQR 7-13 mmHg) als leicht erhöht beschrieben werden. Der diastolische Druckgradient hingegen liegt bei -1 mmHg (IQR -5 bis 2 mmHg).

Die Sättigung des Sauerstoffes beträgt 61% (IQR 51-68%) im rechten Vorhof (RA), 61% (IQR 53-66%) in der Pulmonalarterie (PA), und 94% (IQR 94-97%) in der Aorta / A. femoralis. Die Sättigung im rechten Vorhof und in der Pulmonalarterie ist damit geringfügig niedriger als der Normwert von jeweils 65-78%.

Der Widerstand im großen Kreislauf lässt sich für die Amyloidose mit $2.260 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ (IQR 1.693-3.439 $\frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$) und der im Lungenkreislauf mit $324 \frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$ (IQR 158-407 $\frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^5\cdot\text{m}^2}$) charakterisieren. Auch diese beiden sind, verglichen mit dem Normwert, deutlich erhöht.

5.5 Limitationen der Arbeit

Es gibt verschiedene potentielle Fehlerquellen, die zu den Abweichungen von den Werten aus der Literatur geführt haben können oder aber auch dazu, dass die Parameter sich unter den vier definierten Gruppen nur in zwei Fällen signifikant unterscheiden.

Zum einen muss der Fehler in der Beschaffung der Daten gesucht werden, denn bereits hier ist mitunter keine klare Angabe eines spezifischen Wertes zu finden, sondern zum Teil wurden mehrere Messungen ein und desselben Parameters durchgeführt, wobei sich auch entsprechend viele verschiedene Werte ergaben. Diese wichen meist nur leicht voneinander ab, es konnten jedoch auch mehrere Fälle beobachtet werden, bei denen nicht nur geringfügige Differenzen unter der gleichen Messbedingung auftrat. Es ist daher zu diskutieren, ob hierbei ein ungewollter und unbemerkter Fehler bei der Datenerhebung aufgetreten sein kann. Allein schon durch die Möglichkeit der Entscheidung, welcher der Werte in die Datenbank aufgenommen wird, muss mit einer subjektiven Komponente, die die Ergebnisse beeinflusst, gerechnet werden. Zudem muss die Ursache der abweichenden Werte zweier hintereinander vom gleichen Arzt gemessener Parameter in der Untersuchungsmethode an sich liegen. Daher muss auch bedacht werden, dass es bereits bei der Durchführung des Herzkatheters einen zufälligen Fehler gibt, sodass die angegebenen Werte bereits hier auch abweichend gewesen sein können. Da nicht exakt bestimmbar ist, wie groß die Summe dieser beiden methodi-

schen Fehler ist, kann auch nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden, ob die Größe des Patientenkollektivs ausreichend groß war. Die Datenbank, welche im Verhältnis zu ähnlichen Untersuchungen in der Literatur eine vergleichsweise hohe Fallzahl von insgesamt $n=468$ in die Auswertung eingeschlossenen Patienten aufweist, kann daher sinnvollerweise im weiteren Verlauf fortgeführt werden und die dabei entstehenden Ergebnisse mit den hier vorliegenden verglichen werden.

Ein weiterer potentiell in späteren Untersuchungen zu bedenkender Faktor stellt die Aufteilung in die einzelnen zu charakterisierenden Gruppen dar. Da die Viruspersistenz ein prognostisch wichtiger Faktor ist (Frustaci et al. 2003) und sie sich zudem auch auf negative Weise auf die LVEF auswirkt (Kuhl et al. 2005), hätte eine differenziertere Einteilung hinsichtlich der Viruspersistenz womöglich auch bei den anderen untersuchten hämodynamischen Parametern zu signifikanten Differenzen geführt. Jedoch wäre es dann noch komplizierter gewesen, vergleichbare Literatur zu finden, und auch die Populationsgröße der Gruppen hätte sich minimiert.

Die außer Acht gelassene Inhomogenität innerhalb der Gruppen hinsichtlich ihrer Erkrankungsdauer ist möglicherweise auch eine Ursache für die fehlenden Unterschiede zwischen den vier Entitäten. Einerseits bestimmt vermutlich der aktuelle Stand im Krankheitsprogress während der Untersuchung die Schwere der Veränderungen im Vergleich zum Normwert und lässt daher sehr große Differenzen innerhalb der Gruppe zu. Andererseits ist die Untersuchung aufgrund der vorgestellten Leitlinien zur Therapie erst an einem sehr späten Punkt der Erkrankung vorgesehen, wenn die allgemeine Herzinsuffizienztherapie keine Besserung erbracht hat oder der Verlauf fulminant ist. Die leichteren Fälle entgehen darum der Untersuchung mittels Herzkatheter und können daher in Auswertungen wie dieser keine Berücksichtigung finden.

Neben der soeben aufgeführten potentiellen Fehlerquelle durch die Inhomogenität innerhalb der Gruppen ist auch von einer möglichen Überschneidung der Entitäten auszugehen. Grund dafür ist die in der Einleitung bereits erläuterte Fehleranfälligkeit der Dallas-Kriterien, die dem „*sampling error*“ sowie auch der Einschätzung des untersuchenden Pathologen unterliegen. In wenigen Fällen war eine Zuordnung auch nicht möglich, weil das Biopsiematerial kein oder nur sehr wenig Myokard enthielt und damit hauptsächlich aus für die Einteilung uninteressantem Endokard bestand. Es ist also möglich, dass Fälle aktiver Myokarditis fälschlicherweise nicht als solche oder eben gerade doch als solche eingruppiert wurden.

Dies wirkt sich dann entsprechend auf die hier durchgeführte Analyse nach der Gruppenzugehörigkeit aus.

Ein weiterer systematischer Fehler ist in der Studienart zu finden. Da es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie handelt, konnten die Bedingungen nicht im Vorfeld definiert und kontrolliert werden, und auch die Dokumentation der Untersuchung ist nicht standardisiert abgelaufen, sodass beispielsweise nicht bei jedem Patienten ein Rechts- und einen Linksherzkatheter durchgeführt worden ist und daher einige Befunde fehlten. Hierbei ist allerdings von Vorteil, dass die Untersuchungen nur an einem Ort und daher mit standardisierten, gleichbleibenden Messverfahren und -materialien sowie Indikationsstellungen durchgeführt und damit vergleichbar gemacht worden sind. Andererseits verbirgt sich darin wiederum die Möglichkeit eines unerkannten systematischen Fehlers.

6 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit wurden Kardiomyopathie-Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ohne endomyokardbiptisch (EMB) gesichertem Nachweis einer intramyokardialen Inflammation (DCM), mit aktiver Myokarditis (AMC; histologische Diagnostik nach den Dallas-Kriterien), inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi; immunhistologische Diagnostik) und Amyloidose eingeteilt, und mittels den in Herzkatheteruntersuchungen gewonnenen hämodynamischen Parametern charakterisiert.

Zwischen den vier Entitäten ergibt sich lediglich in der LVEF ein signifikanter Unterschied der Amyloidose, welche beinahe einen Normalwert aufweist, zu allen anderen drei Gruppen, bei denen sie hingegen signifikant vermindert ist. Auch für den Druck im rechten Vorhof kann ein signifikant höherer Wert bei der Amyloidose im Vergleich zum ebenfalls, jedoch nicht in derartigem Ausmaß, erhöhten Druck bei der DCM, DCMi und AMC nachgewiesen werden. Ansonsten kann keine statistisch relevante Differenz unter den Gruppen eruiert werden. Der erhöhte rechtsatriale Druck bei Amyloidose ist Ausdruck der restriktiven Störung, die bei diesem Patientenkollektiv durch die entsprechende Pathophysiologie begründet ist.

Nichtsdestotrotz konnte für jede der Entitäten hinsichtlich jedes Parameters ein spezifischer Median mit dazu angegebenen IQR definiert werden, was bei einigen der Parameter erstmalig durchgeführt wurde und daher in der Literatur bisher noch unpubliziert ist. Für die anderen wurden die gefundenen Werte aus anderen Datenerhebungen, auch bezüglich der Größe der Studien, vergleichend betrachtet und ausgewertet.

Es liegt mit dieser Arbeit demnach eine erste umfassende hämodynamische Charakterisierung der AMC, DCM, DCMi und der Amyloidose vor. Die umfangreichen hämodynamischen Parameter vermögen keine Differenzierung der intramyokardialen Inflammation vorzunehmen. Letzteres unterstreicht die Bedeutung der EMB-basierten Differenzierung der intramyokardialen Inflammation, mit potentiellen therapeutischen Auswirkungen für das klinische Management dieser Patienten/-innen.

Literaturverzeichnis

- Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. 2005. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*, 45 (11):1815-1822.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hersberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. 2011. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*, 8 (8):1308-1339.
- Al-Khatib SM, Hellkamp A, Curtis J, Mark D, Peterson E, Sanders GD, Heidenreich PA, Hernandez AF, Curtis LH, Hammill S. 2011. Non-evidence-based ICD implantations in the United States. *JAMA*, 305 (1):43-49.
- Andersson B, Caidahl K, Waagstein F. 1995. Idiopathic dilated cardiomyopathy among Swedish patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 16 (1):53-60.
- Angelini A, Crosato M, Boffa GM, Calabrese F, Calzolari V, Chioin R, Daliento L, Thiene G. 2002. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. *Heart*, 87 (3):210-215.
- Apitz J. 1998. Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden. In: Apitz J, Hrsg. 1 Aufl. Darmstadt: Springer-Verlag, 116.
- Arbustini E, Grasso M, Porcu E, Bellini O, Magrini G, Campana C, Rinaldi M, Pagani F, Vigano M, Tavazzi L. 2001. Healing of acute myocarditis with left ventricular assist device: morphological recovery and evolution to the aspecific features of dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J*, 2 (1):55-59.
- Aretz HT. 1987. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol*, 18 (6):619-624.
- Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. 2006. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 48 (10):1977-1985.
- Baboonian C, Treasure T. 1997. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart*, 78 (6):539-543.
- Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Yilmaz A. 2009. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*, 30 (23):2869-2879.
- Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, Knowlton KU. 1999. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med*, 5 (3):320-326.
- Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. 2001. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*, 50 (2):290-300.
- Bock CT, Klingel K, Kandolf R. 2010. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med*, 362 (13):1248-1249.
- Bonelli J, Jancuska M. 1989. Comparison of digoxin and dobutamine in patients with severe dilatative cardiomyopathy. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 27 (3):120-125.

- Burke AP, Farb A, Virmani R, Goodin J, Smialek JE. 1991. Sports-Related and Non-Sports-Related Sudden Cardiac Death in Young-Adults. *American Heart Journal*, 121 (2):568-575.
- Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L. 2007. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*, 28 (11):1326-1333.
- Camargo PR, Snitcowsky R, da Luz PL, Mazziere R, Higuchi ML, Rati M, Stolf N, Ebaid M, Pileggi F. 1995. Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis. *Pediatr Cardiol*, 16 (2):61-68.
- Camargo PR, Mazziere R, Snitcowsky R, Ratti M, Costa R, Higuchi ML, Albuquerque AM, Meneghetti C, Ebaid M, Pileggi F. 1990. [Immunosuppressive drugs for the treatment of active myocarditis in children. Hemodynamic evaluation]. *Arq Bras Cardiol*, 55 (5):295-299.
- Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. 1989. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 14 (4):915-920.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti TNFTACHFI. 2003. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*, 107 (25):3133-3140.
- Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. 2010. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol*, 56 (3):194-203.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R, American Heart A, American College of C, European Society of C, Heart Failure Society of A, Heart Failure Association of the European Society of C. 2007. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 50 (19):1914-1931.
- Cooper LT, Jr. 2009. Myocarditis. *N Engl J Med*, 360 (15):1526-1538.
- Cooper LT, Jr., Berry GJ, Shabetai R. 1997. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 336 (26):1860-1866.
- Cooper LT, Jr., Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, Menon S, Mullen GM, Jaski B, Bailey KR, Cunningham MW, Dec GW, Giant Cell Myocarditis Treatment Trial I. 2008. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*, 102 (11):1535-1539.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. 2001. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res*, 50 (2):399-408.
- D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. 2001. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*, 85 (5):499-504.
- Davidson CJ, Bonow RO. 2005. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7 Aufl. Philadelphia: Elsevier Saunders, 395-421.

- Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, Haber E. 1990. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 16 (1):97-104.
- Dec GW, Jr., Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Jr., Palacios I. 1992. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 20 (1):85-89.
- Deonarain R, Cerullo D, Fuse K, Liu PP, Fish EN. 2004. Protective role for interferon-beta in coxsackievirus B3 infection. *Circulation*, 110 (23):3540-3543.
- Di Lenarda A, Pinamonti B, Mestroni L, Salvi A, Sabbadini G, Gregori D, Perkan A, Zecchin M, Carniel E, Bussani R, Silvestri F, Morgera T, Camerini F, Sinagra G, Gruppo di Studio sulle Malattie del M. 2004. [The natural history of dilated cardiomyopathy: a review of the Heart Muscle Disease Registry of Trieste]. *Ital Heart J Suppl*, 5 (4):253-266.
- Dingli D, Utz JP, Gertz MA. 2001. Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis. *Chest*, 120 (5):1735-1738.
- Doerr W. 1971. [Morphology of myocarditis]. *Verh Dtsch Ges Inn Med*, 77:301-335.
- Dorffel WV, Wallukat G, Dorffel Y, Felix SB, Baumann G. 2004. Immunoadsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up. *Int J Cardiol*, 97 (3):529-534.
- Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, Baker AL, Perez-Atayde AR, Newburger JW. 1994. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*, 89 (1):252-257.
- Esfandiarei M, McManus BM. 2008. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol*, 3:127-155.
- Fabre A, Sheppard MN. 2006. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*, 92 (3):316-320.
- Fauchier L, Babuty D, Poret P, Casset-Senon D, Autret ML, Cosnay P, Fauchier JP. 2000. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 21 (4):306-314.
- Feldman AM, McNamara D. 2000. Myocarditis. *N Engl J Med*, 343 (19):1388-1398.
- Felix SB, Staudt A. 2006. Non-specific immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy: mechanisms and clinical effects. *Int J Cardiol*, 112 (1):30-33.
- Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. 2000. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 35 (6):1590-1598.
- Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. 1998. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*, 97 (18):1802-1809.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P, International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in M. 2009. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*, 53 (17):1475-1487.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. 2009. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*, 30 (16):1995-2002.
- Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. 2003. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and

- immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*, 107 (6):857-863.
- Fuchs JB, Werner GS, Schulz R, Kreuzer H. 1995. [Prognostic significance of changes in left ventricular diastolic function in follow-up of dilatative cardiomyopathy]. *Z Kardiol*, 84 (9):712-723.
- Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, Deguchi H, Kawamura K, Isomura T, Suma H, Shimizu A. 2000. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 36 (6):1920-1926.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Iung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. 2016. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 37 (1):67-119.
- Gatmaitan BG, Chason JL, Lerner AM. 1970. Augmentation of the virulence of murine coxsackie-virus B-3 myocardopathy by exercise. *J Exp Med*, 131 (6):1121-1136.
- Gauntt CJ, Higdon AL, Arizpe HM, Tamayo MR, Crawley R, Henkel RD, Pereira ME, Tracy SM, Cunningham MW. 1993. Epitopes shared between coxsackievirus B3 (CVB3) and normal heart tissue contribute to CVB3-induced murine myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol*, 68 (2):129-134.
- Görnandt L, Zeh W. 2004. Herzkrankheiten - Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. In: Roskamm H, Neumann F-J, Kalusche D, Bestehorn H-P, Hrsg. 5 Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Berlin-Heidelberg, 577-582.
- Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh BJ, Edwards WD, Rodeheffer RJ. 1995. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 26 (1):80-84.
- Grun S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. 2012. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*, 59 (18):1604-1615.
- Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Noutsias M, Schultheiss HP, Kuhl U. 2008. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology*, 246 (2):401-409.
- Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. 1989. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc*, 64 (10):1235-1245.
- Heim A, Grumbach I, Pring-Akerblom P, Stille-Siegener M, Muller G, Kandolf R, Figulla HR. 1997. Inhibition of coxsackievirus B3 carrier state infection of cultured human myocardial fibroblasts by ribavirin and human natural interferon-alpha. *Antiviral Res*, 34 (3):101-111.

- Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA, Heart Failure Society of A. 2009. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*, 15 (2):83-97.
- Herskowitz A, Ahmed-Ansari A, Neumann DA, Beschoner WE, Rose NR, Soule LM, Burek CL, Sell KW, Baughman KL. 1990. Induction of major histocompatibility complex antigens within the myocardium of patients with active myocarditis: a nonhistologic marker of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 15 (3):624-632.
- Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzenbichler B, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M. 2008. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation*, 118 (17):1722-1728.
- Hombach V. 2001. Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft, 15.
- Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. 2000. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz*, 25 (3):279-285.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, International Society for H, Lung T, Heart Failure Society of A. 2001. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 104 (24):2996-3007.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G, American College of Chest P, International Society for H, Lung T, Heart Rhythm S. 2005. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 112 (12):e154-235.
- Ito M, Kodama M, Masuko M, Yamaura M, Fuse K, Uesugi Y, Hirono S, Okura Y, Kato K, Hotta Y, Honda T, Kuwano R, Aizawa Y. 2000. Expression of coxsackievirus and adenovirus receptor in hearts of rats with experimental autoimmune myocarditis. *Circ Res*, 86 (3):275-280.
- Kadish A, Goldberger J. 2011. Selecting patients for ICD implantation: are clinicians choosing appropriately? *JAMA*, 305 (1):91-92.

- Kanzaki Y, Terasaki F, Okabe M, Hayashi T, Toko H, Shimomura H, Fujioka S, Kitaura Y, Kawamura K, Horii Y, Isomura T, Suma H. 2001. Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy as a determinant of outcome following partial left ventriculectomy. *Japanese Circulation Journal-English Edition*, 65 (9):797-802.
- Kao AC, Krause SW, Handa R, Karia D, Reyes G, Bianco NR, Szymkiewicz SJ, Wearable defibrillator use In heart Failure I. 2012. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF): results of a prospective registry. *BMC Cardiovasc Disord*, 12:123.
- Karavidas A, Lazaros G, Noutsias M, Matzaraki V, Danias PG, Pyrgakis V, Voudris V, Adamopoulos S. 2011. Recurrent coxsackie B viral myocarditis leading to progressive impairment of left ventricular function over 8 years. *Int J Cardiol*, 151 (2):e65-67.
- Karjalainen J, Heikkilä J. 1999. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur Heart J*, 20 (15):1120-1125.
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. 2008. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*, 118 (6):639-648.
- Knebel F, Böhm M, Staudt A, Borges AC, Tepper M, Jochmann N, Wernicke KD, Felix S, Baumann G. 2004. Reduction of morbidity by immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 97 (3):517-520.
- Kueth F, Sigusch HH, Hilbig K, Tresselt C, Gluck B, Egerer R, Figulla HR. 2007. Detection of viral genome in the myocardium: lack of prognostic and functional relevance in patients with acute dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*, 153 (5):850-858.
- Kueth F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Ploetze K, Schaal S, Kamvissi V, Bornstein SR, Schwanebeck U, Modrow S. 2009. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis*, 49 (11):1660-1666.
- Kuhl U, Schultheiss HP. 1995. Treatment of chronic myocarditis with corticosteroids. *Eur Heart J*, 16 Suppl O:168-172.
- Kuhl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP. 1996. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart*, 75 (3):295-300.
- Kuhl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. 2012. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 60 (14):1295-1296.
- Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. 2005a. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*, 112 (13):1965-1970.
- Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. 2003a. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 107 (22):2793-2798.
- Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. 2005b. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*, 111 (7):887-893.
- Kuhl U, Pauschinger M, Bock T, Klingel K, Schwimmbeck CP, Seeberg B, Krautwurm L, Poller W, Schultheiss HP, Kandolf R. 2003b. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*, 108 (8):945-950.

- Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. 1997. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 30 (5):1354-1359.
- Lehrke S, Lossnitzer D, Schob M, Steen H, Merten C, Kemmling H, Pribe R, Ehlermann P, Zugck C, Korosoglou G, Giannitsis E, Katus HA. 2011. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 97 (9):727-732.
- Liu PP, Mason JW. 2001. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*, 104 (9):1076-1082.
- Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ. 2005. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 111 (2):186-193.
- Mahfoud F, Ukena C, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M, Kindermann I. 2012. Blood pressure and heart rate predict outcome in patients acutely admitted with suspected myocarditis without previous heart failure. *J Hypertens*, 30 (6):1217-1224.
- Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Kindermann I. 2011. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J*, 32 (7):897-903.
- Mahon NG, Madden BP, Caforio AL, Elliott PM, Haven AJ, Keogh BE, Davies MJ, McKenna WJ. 2002. Immunohistologic evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 39 (3):455-462.
- Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. 2005. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*, 26 (15):1461-1474.
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. 2004. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*, 109 (10):1250-1258.
- Maisch B, Camerini F, Schultheiss HP. 1995. Immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med*, 333 (25):1713; author reply 1714.
- Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Pankuweit S. 2002. Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humoral immune response. *Cardiovasc Pathol*, 11 (2):112-122.
- Maisch B, Pankuweit S, Karatolios K, Ristic AD. 2006a. Invasive techniques--from diagnosis to treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 45 Suppl 4:iv32-38.
- Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. 2000. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz*, 25 (3):200-209.
- Maisch B, Richter A, Koelsch S, Alter P, Funck R, Pankuweit S. 2006b. Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy. *Herz*, 31 (9):881-890.
- Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH, Task Force on the D, Management of Pericardial Diseases of the European Society of C. 2004. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J*, 25 (7):587-610.

- Makaryus AN, Revere DJ, Steinberg B. 2006. Recurrent reversible dilated cardiomyopathy secondary to viral and streptococcal pneumonia vaccine-associated myocarditis. *Cardiol Rev*, 14 (4):e1-4.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. 1995. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*, 333 (5):269-275.
- Matsumori A, Wang H, Abelman WH, Crumpacker CS. 1985. Treatment of viral myocarditis with ribavirin in an animal preparation. *Circulation*, 71 (4):834-839.
- McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. 2000. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*, 342 (10):690-695.
- McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, Trost MK, Villaneuva FS, Demetris AJ, Murali S, Feldman AM. 1997. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation*, 95 (11):2476-2478.
- McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM. 2001. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 103 (18):2254-2259.
- Nieminen MS, Heikkilä J, Karjalainen J. 1984. Echocardiography in acute infectious myocarditis: relation to clinical and electrocardiographic findings. *Am J Cardiol*, 53 (9):1331-1337.
- Nishii M, Inomata T, Takehana H, Takeuchi I, Nakano H, Koitabashi T, Nakahata J, Aoyama N, Izumi T. 2004. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 44 (6):1292-1297.
- Norja P, Hokynar K, Aaltonen LM, Chen R, Ranki A, Partio EK, Kiviluoto O, Davidkin I, Leivo T, Eis-Hubinger AM, Schneider B, Fischer HP, Tolba R, Vapalahti O, Vaheri A, Soderlund-Venermo M, Hedman K. 2006. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (19):7450-7453.
- Noutsias M. 2016. Algorithms in Heart Failure. In: Maisel AS, Filippatos GS, Hrsg. 1 Aufl. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 323-347.
- Noutsias M, Pankuweit S, Maisch B. 2011. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. In: Tubaro M, Vranckx P, Price S, Vrints C, Hrsg. 1 Aufl. New York: Oxford University Press, 557-569.
- Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kuhl U. 1999. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation*, 99 (16):2124-2131.
- Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss H, U Kh. 2002a. Phenotypic characterization of infiltrates in dilated cardiomyopathy - diagnostic significance of T-lymphocytes and macrophages in inflammatory cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 8 (7):CR478-487.
- Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss HP, Kuhl U. 2003a. Cytotoxic perforin+ and TIA-1+ infiltrates are associated with cell adhesion molecule expression in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 5 (4):469-479.
- Noutsias M, Pauschinger M, Kühl U, Schultheiss H-P. 2003b. Inflammatorische Kardiomyopathie - Aktuelle Aspekte in der Pathogenese, Diagnose und immunmodulatorischen Therapie. *CardioVasc*, 2003/2:34-41.
- Noutsias M, Pauschinger M, Gross U, Lassner D, Schultheiss HP, Kuhl U. 2008. Giant-cell myocarditis in a patient presenting with dilated cardiomyopathy and ventricular

- tachycardias treated by immunosuppression: a case report. *Int J Cardiol*, 128 (2):e58-59.
- Noutsias M, Pauschinger M, Ostermann K, Escher F, Blohm JH, Schultheiss H, Kuhl U. 2002b. Digital image analysis system for the quantification of infiltrates and cell adhesion molecules in inflammatory cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 8 (5):MT59-71.
- Noutsias M, Kuehl U, Lassner D, Gross U, Pauschinger M, Schultheiss HP, Gutberlet M. 2007. Images in cardiovascular medicine. Parvovirus-B19-associated active myocarditis with biventricular thrombi. Results of endomyocardial biopsy investigations and cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*, 115 (13):e378-380.
- Noutsias M, Hohmann C, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Ostermann K, Rode U, Yacoub MH, Kuhl U, Schultheiss HP. 2003c. sICAM-1 correlates with myocardial ICAM-1 expression in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 91 (2-3):153-161.
- Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, Wang X, Dekkers D, Houtsmuller AB, Pauschinger M, Bergelson J, Warraich R, Yacoub M, Hetzer R, Lamers J, Schultheiss HP, Poller W. 2001. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins $\alpha(v)\beta(3)$ and $\alpha(v)\beta(5)$ on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation*, 104 (3):275-280.
- Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, Maisch B. 2009. [Classification of cardiomyopathies and indication for endomyocardial biopsy revisited]. *Herz*, 34 (1):55-62.
- Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. 2003. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol*, 34 (5):497-503.
- Parrillo JE. 2001. Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? *Circulation*, 104 (1):4-6.
- Parsi RA, Parsi E. 2001. *Kardiologie Angiologie*. 1 Aufl. München, Jena: Urban & Fisher Verlag, 148-193.
- Poller W, Fechner H, Noutsias M, Tschoepe C, Schultheiss HP. 2002. Highly variable expression of virus receptors in the human cardiovascular system. Implications for cardiotropic viral infections and gene therapy. *Z Kardiol*, 91 (12):978-991.
- Ray CG, Icenogle TB, Minnich LL, Copeland JG, Grogan TM. 1989. The use of intravenous ribavirin to treat influenza virus-associated acute myocarditis. *J Infect Dis*, 159 (5):829-836.
- Reuter H. 2011. *Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. In: Erdmann E, Hrsg. 8 Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg, 381-391.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsas I, Martin I, Nordet P. 1996. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 93 (5):841-842.
- Saphir O. 1959. Myocarditis. *Am Heart J*, 57 (5):639-642.
- Schannwell CM, Schoebel FC, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE. 2001. [Prognostic relevance of left ventricular diastolic function parameters in dilated cardiomyopathy]. *Z Kardiol*, 90 (4):269-279.
- Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. 2009. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol*, 47 (1):106-110.

- Schimke I, Muller J, Priem F, Kruse I, Schon B, Stein J, Kunze R, Wallukat G, Hetzer R. 2001. Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption. *J Am Coll Cardiol*, 38 (1):178-183.
- Schultheiss H, Strauer BE. 1992. Behandlung der entzündlichen Herzkrankheit. *Arzneimitteltherapie*, 10:170.
- Shanes JG, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ, Fenoglio JJ, Edwards WD, Tsai CC, Saffitz JE, Isner J, Furer S, et al. 1987. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation*, 75 (2):401-405.
- Staudt A, Eichler P, Trimpert C, Felix SB, Greinacher A. 2007. Fc(gamma) receptors IIa on cardiomyocytes and their potential functional relevance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 49 (16):1684-1692.
- Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Bohm M, Merkel K, Wallukat G, Wernecke KD, Stangl K, Baumann G, Felix SB. 2001. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation*, 103 (22):2681-2686.
- Staudt A, Staudt Y, Dorr M, Bohm M, Knebel F, Hummel A, Wunderle L, Tiburcy M, Wernecke KD, Baumann G, Felix SB. 2004. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 44 (4):829-836.
- Staudt A, Bohm M, Knebel F, Grosse Y, Bischoff C, Hummel A, Dahm JB, Borges A, Jochmann N, Wernecke KD, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. 2002. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 106 (19):2448-2453.
- Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Schwartzkopff B, Schultheiss HP. 1996. Myocarditis--cardiomyopathy. Consensus Report of the German Association for Internal Medicine, presented at the 100th annual meeting, Wiesbaden, 13 April 1994. *Acta Cardiol*, 51 (4):347-371.
- Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Kucheryavaya AY, Rahmel AO, Hertz MI. 2009. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant*, 28 (10):1007-1022.
- Terasaki F, Okabe M, Hayashi T, Fujioka S, Suwa M, Hirota Y, Kitaura Y, Kawamura K, Isomura T, Suma H. 1999. Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy: light microscopic, immunohistochemical, and virological analyses of myocardium specimens obtained by partial left ventriculectomy. *J Card Surg*, 14 (2):141-146.
- Tracy S, Hufnagel G, Chapman N. 1992. Interesting problems in enteroviral inflammatory heart disease. *Herz*, 17 (2):79-84.
- Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. 2011. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*, 13 (4):398-405.
- Vallbracht KB, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Kuhl U, Schultheiss HP. 2002. Endothelial dysfunction of peripheral arteries in patients with immunohistologically confirmed myocardial inflammation correlates with endothelial expression of human leukocyte antigens and adhesion molecules in myocardial biopsies. *J Am Coll Cardiol*, 40 (3):515-520.
- Warraich RS, Noutsias M, Kazak I, Seeberg B, Dunn MJ, Schultheiss HP, Yacoub MH, Kuhl U. 2002. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J*, 143 (6):1076-1084.

- Wessely R, Henke A, Zell R, Kandolf R, Knowlton KU. 1998. Low-level expression of a mutant coxsackieviral cDNA induces a myocytopathic effect in culture: an approach to the study of enteroviral persistence in cardiac myocytes. *Circulation*, 98 (5):450-457.
- Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, Freeke CA, Archard LC. 1994. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 89 (6):2582-2589.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wodniecki J, Szczurek-Katanski K, Nozynski J, Zembala M, Rozek MM. 1998. Immunohistological diagnosis of myocarditis. Potential role of sarcolemmal induction of the MHC and ICAM-1 in the detection of autoimmune mediated myocyte injury. *Eur Heart J*, 19 (10):1564-1572.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Rozek MM, Wodniecki J. 2001. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*, 104 (1):39-45.
- Wu DJ, Fujiwara H, Kawai C. 1993. Chronic active myocarditis simulating constrictive pericarditis-like findings: report of a case. *J Formos Med Assoc*, 92 (7):654-657.
- Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Sechtem U. 2010. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*, 122 (9):900-909.
- Zagrosek A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Dietz R, Schulz-Menger J. 2008. Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of myocarditis--a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 10:19.
- Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boye P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, Rudolph A, Bohl S, Dietz R, Schulz-Menger J. 2009. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2 (2):131-138.
- Zee-Cheng CS, Tsai CC, Palmer DC, Codd JE, Pennington DG, Williams GA. 1984. High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 3 (1):63-70.
- Zimmermann O, Rodewald C, Radermacher M, Vetter M, Wiehe JM, Bienek-Ziolkowski M, Hombach V, Torzewski J. 2010. Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy--is there a role for specific therapy? *J Card Fail*, 16 (4):348-356.

Anhang

Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich an den Betreuer meiner Promotion, Herrn PD Dr. med. Michel Noutsias, FESC, FHFA, für die Überlassung des Themas, die stetige intensive Unterstützung beim Erstellen der Datenbank, der signifikanten Hilfestellung bei der statistischen Analyse, und bei den Korrekturen der Promotion richten.

Ein großer Dank geht auch an die Mitarbeiter der Universitätskardiologie unter der Leitung der Direktoren der Klinik für Innere Medizin I, Prof. Dr. H. R. Figulla und Prof. Dr. P. Christian Schulze. Ferner möchte ich insbesondere allen Mitarbeitern des Herzkatheterlabors am Universitätsklinikum Jena danken, ohne die die hier verwendeten Daten überhaupt nicht zustande gekommen wären, darunter vor allem die für die Entnahmen des Biopsiematerials zuständigen Ärzte: Prof. Dr. Gerald Werner, Prof. Dr. Markus Ferrari, PD Dr. Tudor Pörner, PD Dr. Friedhelm Kütke, und nochmals vor allem PD Dr. Michel Noutsias.

Darüber hinaus möchte ich auch Prof. Dr. Gerhard Mall, Direktor der Pathologie in Darmstadt für die Untersuchung der Biopsien danken, die eine grundlegende Voraussetzung für diese Arbeit dargestellt hat.

Meinen besten Dank richte ich an Peter Rieger für das Korrekturlesen der Arbeit und seine ausgezeichneten orthographischen und grammatikalischen Hinweise. Ein weiterer Dank gilt meiner Familie, aber auch der gesamten Arbeitsgruppe, die mich stets motiviert und unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bisher bekannte Infektionen und Umstände, die eine Myokarditis begünstigen oder hervorrufen könnten (Noutsias et al. 2011).	3
Tabelle 2: Indikationen zur Myokardbiopsie entsprechend der Empfehlung der Fachgesellschaften American Heart Association, American College of Cardiology und European Society of Cardiology (Erdmann 2011).	5
Tabelle 3: Therapieoptionen bei viraler Myokarditis (Reuter 2011).	16
Tabelle 4: Nomenklatur und Normwerte der Druck-Parameter (Parsi und Parsi 2001)	18
Tabelle 5: Nomenklatur und Normwerte von Parametern der Herzleistung und diverser Sättigungen (Parsi und Parsi 2001, Apitz 1998)	19
Tabelle 6: Nomenklatur und Normwerte von Parametern des Widerstandes (Hombach 2001)	20
Tabelle 7: Basismerkmale des Patientenkollektivs	22
Tabelle 8: Aufteilung in die Gruppen nach Zuordnung durch Biopsie	25
Tabelle 9: Median und Quantilenbericht der LVEF (%) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	25
Tabelle 10: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der LVEF (%) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	26
Tabelle 11: Median und Quantilenbericht des CO (l/min) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	27
Tabelle 12: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des CO (l/min) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	28
Tabelle 13: Median und Quantilenbericht des CI (l/(min*m ²)) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	29
Tabelle 14: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des CI (l/(min*m ²)) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	30
Tabelle 15: Median und Quantilenbericht der Hf (1/min) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	30
Tabelle 16: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der Hf (1/min) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	31
Tabelle 17: Median und Quantilenbericht des RRsys (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	32
Tabelle 18: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RRsys (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	33
Tabelle 19: Median und Quantilenbericht des RRdiast (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	33

Tabelle 20: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RRdiast (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	34
Tabelle 21: Median und Quantilenbericht des RRmean (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	35
Tabelle 22: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RRmean (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	36
Tabelle 23: Median und Quantilenbericht des LVsys (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	36
Tabelle 24: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des LVsys (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	37
Tabelle 25: Median und Quantilenbericht des LVdiast (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	38
Tabelle 26: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des LVdiast (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	39
Tabelle 27: Median und Quantilenbericht des LVEDP (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	39
Tabelle 28: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des LVEDP (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	40
Tabelle 29: Median und Quantilenbericht des RA (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	41
Tabelle 30: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RA(mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	42
Tabelle 31: Median und Quantilenbericht des RVsys (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	43
Tabelle 32: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RVsys (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	44
Tabelle 33: Median und Quantilenbericht des RVdiast (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	44
Tabelle 34: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RVdiast (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	45
Tabelle 35: Median und Quantilenbericht des RVEDP (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	46
Tabelle 36: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des RVEDP (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	47

Tabelle 37: Median und Quantilenbericht des PAsys (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	47
Tabelle 38: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PAsys (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	48
Tabelle 39: Median und Quantilenbericht des PAdiast (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	49
Tabelle 40: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PAdiast (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	50
Tabelle 41: Median und Quantilenbericht des PAmean (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	50
Tabelle 42: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PAmean (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	51
Tabelle 43: Median und Quantilenbericht des PCWP (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	52
Tabelle 44: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PCWP (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	53
Tabelle 45: Median und Quantilenbericht des TPG (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	53
Tabelle 46: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des TPG (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	54
Tabelle 47: Median und Quantilenbericht des DPG (mmHg) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	55
Tabelle 48: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des DPG (mmHg) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	56
Tabelle 49: Median und Quantilenbericht der SO2 RA (%) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	56
Tabelle 50: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der SO2 RA (%) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	57
Tabelle 51: Median und Quantilenbericht der SO2 PA (%) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	58
Tabelle 52: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der SO2 PA (%) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	59
Tabelle 53: Median und Quantilenbericht der SO2 Art (%) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	59

Tabelle 54: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich der SO ₂ Art (%) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	60
Tabelle 55: Median und Quantilenbericht des SVR ((dyn*s)/(cm ⁵ *m ²)) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	61
Tabelle 56: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des SVR ((dyn*s)/(cm ⁵ *m ²)) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	62
Tabelle 57: Median und Quantilenbericht des PVR ((dyn*s)/(cm ⁵ *m ²)) in Abhängigkeit von der Zuordnung zu DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	62
Tabelle 58: Liste der sortierten Differenzen nach dem Tukey-Kramer-Test bezüglich des PVR ((dyn*s)/(cm ⁵ *m ²)) in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung zur DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenetische Verlaufsoptionen der akuten Myokarditis (hier AMC) (Noutsias et al. 2011)	1
Abbildung 2: Klinische Präsentation und mögliche Folgen der akuten Myokarditis (Noutsias 2016).	11
Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus bei Verdacht auf eine Myokarditis (Noutsias 2016).	13
Abbildung 4: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten	23
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Einteilung des Patientenkollektivs anhand der EMB-Ergebnisse	24
Abbildung 6: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der LVEF nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	26
Abbildung 7: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des CO nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	28
Abbildung 8: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des CI nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	29
Abbildung 9: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der Hf nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	31
Abbildung 10: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RRsyst nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	32
Abbildung 11: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RRdiast nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	34
Abbildung 12: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RRmean nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	35
Abbildung 13: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des LVsyst nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	37
Abbildung 14: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des LVdiast nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	38
Abbildung 15: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des LVEDP nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	40
Abbildung 16: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RA nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	42
Abbildung 17: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RVsyst nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	43
Abbildung 18: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RVdiast nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	45
Abbildung 19: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des RVEDP nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	46
Abbildung 20: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PASyst nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	48
Abbildung 21: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PAdiast nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	49

Abbildung 22: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PAmean nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	51
Abbildung 23: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PCWP nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	52
Abbildung 24: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des TPG nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	54
Abbildung 25: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des DPG nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	55
Abbildung 26: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der SO ₂ RA nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	57
Abbildung 27: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der SO ₂ PA nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	58
Abbildung 28: Boxplot und Tukey-Kramer-Test der SO ₂ Art nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	60
Abbildung 29: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des SVR nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	61
Abbildung 30: Boxplot und Tukey-Kramer-Test des PVR nach DCM, DCMi, AMC und Amyloidose	63

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. Michel Noutsias, FESC; FHFA, Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers